



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA
ANTİDEPRESAN İLAÇ KULLANIMI VE SONUÇLARI: DOSYA
TARAMA ÇALIŞMASI**

Dr. Nurgül BAKMAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi İlyas KAYA

İstanbul, 2020



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA
ANTİDEPRESAN İLAÇ KULLANIMI VE SONUÇLARI: DOSYA
TARAMA ÇALIŞMASI**

Dr. Nurgül BAKMAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi İlyas KAYA

İstanbul, 2020

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Nurgöl Bakman

2020

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda geçirdiğim zaman içerisinde eğitimim için destek, yönlendirme, bilgi ve deneyimlerini paylaşan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Murat Coşkun, Doç. Dr. Nusret Soylu, Doç.Dr. Abdurrahman Cahid Örengül, Dr. Öğr. Üyesi İlyas Kaya, Dr. Öğr. Üyesi Ali Karayağmurlu ve Uzm. Dr. Yaşar Tanır'a,

Özellikle tez çalışma süresi boyunca bana yol gösteren, tecrübe, bilgi ve desteğini esirgemeyen, tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi İlyas Kaya ve Dr. Öğr. Üyesi Ali Karayağmurlu'ya,

Tez döneminde desteklerini esirgemeyen Dr. Tuğçe Varlı, Dr. Sevde Taşçı, Dr. Fırat Öz, Dr. Aydan Galandaroğlu, Dr. Melodi Dinçel, Dr. Berna Aygün, Uzm. Dr. Tuba Bilbay Kaynar ve adını sayamadığım asistanlığım süresince birlikte bulunduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığa aynı gün başladığım, eşkıdemim, rotasyon arkadaşım, akran süpervizörüm, tez döneminde en büyük destekçilerimden olan Dr. Gökçe Sultan Uncu'ya,

Zor zamanlarımda yanımda hissettiğim, tezimin her aşamasında beni destekleyen, hayata ve insanlara farklı yönleriyle bakabildiğimiz, geçici olmayan dostlarıma,

Bir ekip olarak birlikte çalıştığımız tüm psikolog, pedagoğ, hemşire, sekreter ve personelimize,

Psikiyatri ve Çocuk Nörolojisi rotasyonlarım sırasında birlikte çalıştığım değerli hocalarım, asistan arkadaşlarım ve diğer tüm sağlık çalışanı arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan, sevgi ve desteğini hep hissettiğim anneme, babama, ablama ve kardeşlerime,

Sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar LİSTESİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	viii
ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1 OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU.....	9
2.1.1 Tanım ve Tarihçe	9
2.1.2 Epidemiyoloji.....	12
2.1.3 Klinik Özellikler	12
2.1.4 Etiyoloji.....	14
2.1.4.1 Genetik etmenler	14
2.1.4.2 Nöroanatomi Etmenler	15
2.1.4.3 Prenatal/Natal ve Postnatal Etmenler	15
2.1.4.4 Nörokimyasal Etmenler.....	16
2.1.4.5 Nörofizyolojik Etmenler	17
2.1.4.6 Epigenetik Etmenler	17
2.1.4.7 İmmünolojik Etmenler	18
2.2 OTİZM VE EŞLİK EDEN PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR	18
2.2.1. Anksiyete Bozuklukları.....	20
2.2.1.1 Anksiyetenin tanımı	20
2.2.1.2 Genel popülasyonda anksiyete bozukluklarının sıklığı.....	20
2.2.1.3 OSB’de anksiyete bozukluğu sıklığı	21
2.2.1.4 OSB’de anksiyete bozukluğu fenomenolojisi	21
2.2.1.5 OSB’de anksiyete bozukluğu risk faktörleri ve ilişkili olduğu durumlar	26
2.2.1.5.1 Yaş ve cinsiyet.....	26
2.2.1.5.2 Bilişsel fonksiyon	26
2.2.1.5.3 Anksiyete ilişkili bilişsel işleme	26

2.2.1.5.4 Emosyon disregülasyonu ve aşırı uyarılmışlık(arousal).....	27
2.2.1.5.5 Fizyolojik korelasyonlar	27
2.2.1.5.6 Genetik risk.....	27
2.2.1.5.7 Nörogörüntüleme korelasyonları	28
2.2.1.6 OSB’de anksiyetenin tedavisi	28
2.2.2 Depresif Bozukluk	28
2.2.2.1 Depresyon tanımı	28
2.2.2.2 Depresyonun genel popülasyonda görülme sıklığı	29
2.2.2.3 OSB’de depresyon sıklığı.....	29
2.2.2.4 OSB’de depresyon fenomenolojisi.....	29
2.2.2.5 OSB’de depresyon için risk ve koruyucu faktörler	30
2.2.2.6 Tedavi.....	32
2.2.3 Obsesif Kompulsif Bozukluk.....	32
2.2.3.1 Obsesif kompulsif bozukluk tanımı	32
2.2.3.2 Genel popülasyonda obsesif kompulsif bozukluk görülme sıklığı	33
2.2.3.3 OSB’de obsesif kompulsif bozukluk sıklığı.....	33
2.2.3.4 OSB’de obsesif kompulsif bozukluk fenomenolojisi.....	33
2.2.3.4.1 Obsesif kompulsif bozuklukta tekrarlayıcı davranışlar	33
2.2.3.4.2 OSB’de tekrarlayıcı davranışlar	34
2.2.3.4.3 OSB’de OKB görünümü	34
2.2.3.5 Tedavi.....	35
2.3 ANTİDEPRESANLAR	36
2.3.1 Antidepresanlar hakkında genel bilgi	36
2.3.1.1 Psikiyatrik olmayan yan etkiler	37
2.3.1.2 Psikiyatrik yan etkiler.....	37
2.3.2 Antidepresanların OSB’de kullanım alanları.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1 ARAŞTIRMA MERKEZİ VE ÖRNEKLEM.....	40
3.2 ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME ÖLÇÜTLERİ	40
3.3 ARAŞTIRMADAN DIŞLAMA ÖLÇÜTLERİ.....	40
3.4 UYGULAMA	41
3.5 GEREÇLER.....	41
3.5.1 Sosyodemografik Veri Formu:	41
3.5.2 Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ/CARS)	41

3.5.3 Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5 – Türkçe (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T/ K-SADS).....	42
3.5.4 Klinik Genel İzlem Ölçeği (KGİ, CGI; Clinical Global Impression Scale):	42
3.5.5 Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA/SDQ)-Anne Baba(AB)	43
3.5.6 Sorun Davranış Kontrol Listesi–Türkçe Formu (SDKL/ABC):	43
3.5.7 UKU Yan Etki Ölçeği (Udvalg for Kliniske Undersogelser; Side Effect Rating Scale).....	44
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ VE VERİLERİN YORUMLANMASI	44
4.BULGULAR	45
4.1 OLGULARIN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	45
4.2. AİLELERİN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	47
4.3. OLGULARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	48
4.4 TEDAVİ ÖNCESİ VE SSGİ TEDAVİSİ SONRASI ÜÇÜNCÜ AYDA SDKL, GGA VE KGİ-HASTALIK ŞİDDETİ(Ş), YAN ETKİ(YE) ÖLÇEK PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	49
4.5 SSGİ TEDAVİSİ SIRASINDA UKU YAN ETKİ ÖLÇEĞİNE GÖRE RUHSAL, OTONOMİK VE DİĞER YAN ETKİLER GELİŞTİREN OLGULAR.....	51
4.6 SSGİ TEDAVİSİ SIRASINDA DAVRANIŞSAL AKTİVASYON, BİPOLAR KAYMA GELİŞTİREN OLGULAR	53
4.7 SSGİ TEDAVİSİ SIRASINDA UKU ÖLÇEĞİNDE RUHSAL, OTONOMİK YAN ETKİ VE DAVRANIŞSAL AKTİVASYON GELİŞİMİ İLE İLİŞKİLİ OLABİLECEK FAKTÖRLER.....	53
4.8 SSGİ TEDAVİSİNİN SONLANDIRILDIĞI OLGULARIN ÖZELLİKLERİ VE İLAÇ KESİLME NEDENLERİ.....	56
5. TARTIŞMA	57
5.1 Olguların sosyodemografik ve klinik özellikleri	57
5.2 Tedavi yanıtı	58
5.3 Tedavi güvenilirliği.....	59
5.3.1 Ruhsal yan etkiler	59
5.3.2 Davranışsal aktivasyon	60
5.3.3 Otonomik yan etkiler	62
6. GÜÇLÜ YANLAR VE KISITLILIKLAR	64
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	66

KAYNAKLAR.....	67
EKLER	91
EK 1	91
EK 2	94
EK 3	96
EK 4	98
EK 5	99
EK 6	101
EK 7	103
EK 8	108
ÖZGEÇMİŞ	112



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Bugüne kadar yapılan kalitatif ve kantitatif çalışmalarda saptanan OSB'ye dayalı ve OSB ilişkili tetikleyiciler ve anksiyete belirtilerinin özeti.	25
Tablo 2. OSB ve OKB'de tekrarlayıcı davranışlar, obsesyonlar ve aşırı uğraşlar	35
Tablo 3. Olguların sosyodemografik özellikleri.....	46
Tablo 4. Ailelerin Sosyodemografik Özellikleri	47
Tablo 5. Olguların KSADS'e göre şimdi ve yaşam boyu tanı sayısı.....	48
Tablo 6. KSADS tanı dağılımı	48
Tablo 7. SSGİ dağılımı ve başlanma endikasyonu	49
Tablo 8. Tedavi Öncesi ve Tedavisi Sonrası SDKL, GGA ve KGI-Ş,YE Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	50
Tablo 9. Tedavi etkinliğinin eşlik eden hastalık türüne göre değişimi	51
Tablo 10. UKU ölçeğinde yan etki geliştiren olgu sayısı	52
Tablo 11. UKU ruhsal ile ilişkili faktörler	53
Tablo 12. UKU otonomik ile ilişkili faktörler.....	54
Tablo 13. Davranışsal aktivasyon ile ilişkili faktörler	54
Tablo 14. Geriye doğru UKU-otonomik ile ilişkili faktörlerin çoklu lineer regresyonu	55
Tablo 15. Geriye doğru davranışsal aktivasyon ile ilişkili faktörlerin çoklu lineer regresyonu	55
Tablo 16. SSGİ tedavisinin sonlandırıldığı olguların özellikleri ve ilaç kesilme nedenleri.....	56

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AAB	: Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu
BDT	: Bilişsel Davranışçı Terapi
BTA	: Başka Türlü Adlandırılmayan
ÇODÖ	: Çocukluk Otizm Değerlendirme Ölçeği
ÇDŞG-ŞY	: Okul Çağı Çocukları için Duygudurum Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam boyu versiyonu
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
FDA	: Food and Drug Administration
GGA-AB	: Güçler ve Güçlükler Anketi-anne/baba
KGI	: Klinik Genel İzlem Ölçeği
KOKGB	: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
RKÇ	: Randomize Kontrollü Çalışma
SAB	: Sosyal Anksiyete Bozukluğu
SDKL	: Sorun Davranış Kontrol Listesi
SSGİ	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
TORDIA	: The Treatment of SSRI-Resistant Depression in Adolescents
TKD	: Tekrarlayıcı ve Kısıtlı Davranışlar
UKU	: Udvalg for Kliniske Undersogelser
YAB	: Yaygın Anksiyete Bozukluğu
YGB	: Yaygın Gelişimsel Bozukluk
ZY	: Zihinsel Yetersizlik

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızın amacı, Otizm spektrum bozukluğu(OSB) olan çocuk ve ergenlerde otizmle birlikte ortaya çıkan anksiyete bozukluğu(AB), obsesif kompulsif bozukluk(OKB) ve depresif bozuklukta(DB) SSGİ tedavisinin etkinliğini, tedavi esnasında görülen yan etkilerin tipini ve sıklığını, ve bu durumlarla ilişkili olabilecek sosyodemografik ve klinik özellikler arasındaki ilişkiyi incelemektir.

YÖNTEM ve GEREÇ: Bu çalışmada kliniğimizde herhangi bir sebeple SSGİ tedavisi alan OSB'li çocuk ve ergenlerin dosyalarının geriye dönük taraması yapılmıştır. Çalışmaya, dahil edilme kriterlerini karşılayan 42 çocuk ve ergen alındı. İlaç başlanmadan önce ve tedavi sürecinde, KGİ-Ş/YE, GGA, SDKL, UKU ölçeği kullanıldı. Tedavi etkinliğinin, ilaç yan etkilerinin ve sıklığının yanı sıra sosyodemografik özellikler, psikiyatrik tanı ve komorbidite gibi klinik özelliklerle ilişkisi araştırılmıştır. Araştırma verilerinin değerlendirilmesinde SPSS 21.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR: Çalışmamızda SSGİ kullanma endikasyonuna göre örneklemimizin %38.1'ini(n:16) AB, %33.33'ünü(n:14) OKB, %28.6'sını(n:12) DB olan OSB'li hastalar oluşturmaktaydı. SSGİ alan OSB'li hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki 3. ay KGİ-Ş skorları, her bozukluk için ayrı ayrı karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı. GGA'nın emosyonel ve total alt biriminin skorları tedavi öncesi ve sonrasındaki 3. ayda karşılaştırıldığında tüm örneklem için istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanmıştır. Olguların %57.1'inde (n:24) ruhsal yan etkiler, %28.6'sında (n:12) davranışsal aktivasyon, %42.9'unda (n:18) otonomik yan etkiler ve %2.4'ünde (n:1) manik kayma saptanmıştır. UKU otonomik yan etkilerin OSB şiddetiyle ters, annede psikiyatrik hastalık varlığıyla pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır(r^2 :0.262, p: 0.010). Konuşma beceri düzeyindeki artışın, davranışsal aktivasyon geliştirmede yordayıcı olduğu saptanmıştır (r^2 :0.203, p:0.011). UKU değerlendirme sonucuna göre hastaların %21.4'ünde (n:9) yan etkilerden dolayı ilacın kesildiği saptanmıştır.

SONUÇ: Klinisyenler SSGİ başlamayı düşündüğü her OSB'li çocuk ve ergen hastada muhtemel yan etkileri iyi bilmeli ve takip sürecinde iyi sorgulamalıdır. Çalışmamızdan elde edilen veriler, hangi hasta popülasyonunda, ne tür yan etkiler gelişebileceğine dair bir takım öngörülerde bulunmakla birlikte, tüm hastalarda olası yan etkilerin standart bir şekilde sorgulanmasını önermekteyiz. Psikofarmakolojik tedavi esnasında karşılaşılan yan etkiler

tedavi uyumsuzluğunun ve başarısızlığının önemli sebeplerindendir. SSGİ'ye düşük dozla başlama ve yavaş titrasyon, hasta ve hasta yakınlarının tedavi başlangıcında bilgilendirilmesi, hastanın dikkatli takibi ve yan etkilerin doğru yönetilmesi tedavi uyumu ve başarısı açısından önem teşkil etmektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: OSB, SSGİ, çocuk, ergen, yan etki, etkinlik, anksiyete, depresyon, OKB



ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of our study was to examine the efficacy of SSRI treatment, the type and frequency of side effects observed during SSRI treatment and the relationship between sociodemographic and clinical characteristics that could be associated with these conditions in children and adolescents with autism spectrum disorder (ASD) who have co-occurring psychiatric conditions such as anxiety disorder (AD), obsessive-compulsive disorder (OCD) and depressive disorder (DD).

MATERIAL and METHODS: In this study, the files of children and adolescents with ASD who received SSRI treatment in our clinic were retrospectively scanned. 42 children and adolescents who met the inclusion criteria were included in the study. CGI-S / AE, SDQ, ABC, UKU scales were used at the start and during medication dosing. The relationships between SSRI efficacy-side effects and the sociodemographic characteristics, co-occurring disorder and comorbid diagnoses were evaluated. Statistical analyses were conducted with the SPSS 21.0 statistical software.

RESULTS: In our study sample, co-occurring diagnoses were AD ($n = 16$, 38.1%), OCD ($n = 14$, 33.33%) and DD ($n = 12$, 28.6%) according to the indication for SSRI use. When CGI-S scores before SSRI treatment and 3 months after the start were compared for each diagnoses, statistically significant decrease was detected. When the emotional and total subunit of SDQ scores before SSRI treatment and 3 months after the start were compared, a statistically significant decrease was found for the whole sample. 57.1% ($n = 24$) of the cases experienced psychiatric side effects, 28.6% ($n = 12$) developed behavioral activation, 42.9% ($n = 18$) experienced autonomic side effects, and manic switch observed in 2.4% ($n = 1$) of patients. UKU autonomic side effects were negatively correlated with ASD severity and positively correlated with the presence of a psychiatric disease in the mother ($r^2 = 0.262$, $p = 0.010$). It was found that the higher verbalization skills were a predictor for developing behavioral activation ($r^2 = 0.203$, $p = 0.011$). According to the results of the UKU evaluation, it was determined that the drug was discontinued due to side effects in 21.4% ($n = 9$) of the patients.

CONCLUSION: Clinicians should be aware of possible side effects when they consider starting SSRIs in children and adolescents with ASD and should question the side effects during the follow-up process. Although the results of our study make several

predictions about in which patient population what kind of side effects may develop, we recommend to question possible side effects in a standard way in all patients. Side effects encountered during psychopharmacological treatment are among the important causes of treatment non-compliance and failure. Starting SSRIs with low doses and slow titration, informing patients and their relatives at the beginning of the treatment, careful follow-up of the patient and correct management of side effects are important in terms of treatment compliance and success.

KEY WORDS: ASD, SSRI, child, adolescent, side effect, activity, anxiety, depression, OCD



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB); sosyal iletişim ve etkileşim alanında belirgin yetersizlik, basmakalıp ve yineleyici (stereotipik) davranışlar, sınırlı ilgi alanları ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur(1). OSB’li bireylerde davranış problemleri sıklıkla eşlik eden psikiyatrik bozukluklara bağlıdır ve bu vakaların yönetimi oldukça zordur(2,3). OSB’li bireylerde eşlik eden hastalık oranları %60-70 civarında olup; dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, karşıt olma karşı gelme bozukluğu, anksiyete ve duygudurum bozuklukları gibi diğer psikiyatrik bozukluklarla sık birliktelik göstermektedir(4). Bu popülasyonda içe atım semptomlarını tanımak, otizmin temel belirtileri ile benzeşebildiğinden dolayı güç olmasına rağmen, duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozuklukları sıklıkla bildirilmiştir(2,3).

OSB ve duygudurum bozukluğunun birliktelik oranları değişkenlik göstermekle beraber bu zamana kadar yapılmış çalışmalarda sıklığı %1.4-70 aralığında bildirilmiştir(4–8). 4343 OSB’li çocuk ve ergenin dahil olduğu bir çalışmada, ebeveyn bildirimine dayalı eşlik eden depresyon öyküsü sorgulanmış olup, %11 olarak saptanmıştır(9). OSB tanılı bir vakada sosyal içe çekilmede artma, daha fazla yalnız kalma eğilimi, stereotipik ve kompulsif davranışlarda artma, ağlama, kendine zarar vermede artma, uyku ve iştahta artma ya da azalma gibi belirtiler depresyon ön tanısını düşündürmelidir(10).

OSB’li bireylerde eşlik eden anksiyete belirtileri ilk defa 1943 yılında Leo Kanner tarafından “aynılığı idame ettirmek için anksiyöz obsesif bir arzu tarafından yönetilen davranışlar” olarak bildirilmiştir(11). Tipik olarak gelişim gösteren bireylere kıyasla OSB’li bireylerde daha yüksek anksiyete seviyeleri saptanmıştır(12,13). Van Steensel ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analiz çalışmasında(2011) OSB’lilerin %39.6’sında en az bir kaygı bozukluğunun eşlik ettiği; sıklık sırasıyla özgül fobi, obsesif kompulsif bozukluk(OKB), sosyal anksiyete bozukluğu şeklinde olduğu; çocuklardaki anksiyete bozukluğu tipinin yaş ile değişebileceği; büyük çocuklarda yaygın anksiyete bozukluğunun, küçük çocuklarda seperasyon anksiyetesinin ve obsesif kompulsif bozukluğun daha yüksek olduğu bildirilmiştir(14). Aslında bazı yazarlar; bu yüksek komorbidite oranının, anksiyete bozuklukları ve OKB ile OSB’nin temel belirtilerinden biri olan tekrarlayıcı davranışlar ve kısıtlı ilgi alanları arasındaki semptom prezentasyonunun örtüşmesiyle ilişkili olduğunu ileri sürmektedir(15,16). Anksiyete bozukluğunun türü ne olursa olsun, bu belirtiler genellikle çocukların okuldaki ve toplumdaki rutinlerini bozar ve aileler için zorluk ve stres

oluşturur(örneğin, toplu etkinliklere katılmayı, alışveriş yapmayı veya arkadaşlarını ziyaret etmeyi zorlaştırır)(17).

OSB'nin temel belirtilerinden olan tekrarlayıcı davranışlar; kısıtlı ve tekrarlayıcı motor hareketleri, dil ve konuşma kullanımını, kısıtlı ilgi alanlarını, tekrarlayıcı sıradan olmayan nesne kullanımını, yoğun preokupasyonları, obsesyonları, rutinleri, ritüelleri ve değişime direnci içine almaktadır; işlevselliği bozucudur ve bu belirtiler sırasında sıklıkla anksiyete, iritabilite, agresyon, kendine zarar verme ortaya çıkar. Bu kısıtlı ilgiler sözlük tanımı olarak obsesyon tanımını karşılarsa da aralarında fark mevcuttur, OKB'deki düşünceler rahatsızlık verici ve istenmeyen özelliktedir(18). Van Steensel ve arkadaşları OSB'li çocuklarda OKB prevalansını %12.5 olarak bildirmiştir(14). OSB'li çocukların çoğu için tekrarlayıcı davranışlar, OKB'nin kompulsiyonları ile aynı değildir. OSB'li çocuklar tekrarlayıcı davranışlardan rahatsız olmayabilir, tekrarlayıcı davranış engellendiğinde yıkıcı davranışlar meydana gelebilir. OSB'li çocuklarda kısıtlı ilgi alanları ile yoğun uğraş, OKB'si olan çocuklardaki rahatsızlık veren ve istenmeyen obsesyonlarla aynı değildir(19).

Çocuk ve ergenlerde antidepresan kullanımı prevalansı, 1980'li yılların sonunda selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin(SSGİ) hayatımıza girmesiyle artış göstermiştir(20). SSGİ'lerin; pediatrik depresyon, anksiyete ve obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde etkinlikleri gösterilmiştir(21–23). SSGİ ilaçlarının etkinliği ile güvenilirliği, kontrollü çok merkezli çalışmalar tarafından desteklenmekte olup; farmakokinetik ve farmakodinamik gelişimsel farklılıklar dikkate alındığında, çocuk ergenlerde SSGİ'ye verilen cevaplar, erişkinlerden farklılık gösterir(24). Ayrıca çocuğun yaşı küçüldükçe ve eşlik eden nörogelişimsel bir hastalık varsa antidepresanlara bağlı yan etkilerin görülme ihtimali artacaktır(25).

OSB'li gençlerde depresyon tedavisi, genellikle depresyonu olan tipik gelişim gösteren çocuk ve ergenlerin çalışmalarından elde edilen kanıtlarla yönetilmektedir. Klinisyenlerin tedavi kararları almasına yardımcı olacak çok fazla kanıt yoktur ve OSB'li gençlerde depresyon tedavisi için antidepresanların etkinliğini inceleyen randomize, plasebo kontrollü bir çalışma yoktur(26). OSB'li gençlerde antidepresan tedavisi çalışmaları, neredeyse sadece otizmin temel semptomlarına; özellikle tekrarlayıcı davranışlara odaklanmıştır. Randomize kontrollü çalışmalar; SSGİ'lerin otizimli gençlerde tekrarlayıcı davranışlar üzerine etkinlik gösterememiştir ve yan etkileri bu çalışmalarda endişe kaynağı olmuştur (özellikle serotonerjik aktivasyon etkileri)(27).

Önemli ampirik kanıtlar, SSGİ'lerin tipik olarak gelişmekte olan gençlerde kullanımını desteklese de(23) , OSB'li çocuk ve ergenlerde anksiyeteyi tedavi etmek için SSGİ kullanımını araştıran çalışmalar aynı sonucu göstermemiştir. Bunun nedeni; OSB'li bireylerde, SSGİ'lerin anksiyete semptomları üzerindeki etkisine odaklanan sınırlı sayıda deneysel ve gözlemsel çalışmanın olmasıdır(28). Olumsuz yan etki(ör: davranışsal aktivasyon, insomni, akatizi) görülme riski de bildirilmiştir(29). OSB'li yetişkinler arasında, iki plasebo kontrollü çalışmada tekrarlayıcı düşünce ve davranışlarda önemli azalmalar kaydedilmiştir(30,31). Bununla birlikte, OSB'li çocuklarda yapılan kontrollü çalışmaların bulguları tutarsızlık göstermektedir. Bazı çalışmalar, SSGİ kullanımından sonra kompulsif davranış olarak tanımlanan kısıtlı tekrarlayıcı davranışların azaldığını bildirmiştir(32). OSB'deki diğer SSGİ çalışmaları (iki büyük ölçekli randomize kontrollü çalışma dahil) bu davranışlarda azalma bulamamıştır(27,33). Çocuklar ve yetişkinler arasındaki farklı SSGİ yanıtının nedenleri, beyin serotonin fonksiyonundaki gelişimsel değişikliklerden kaynaklanabilir(33).

Araştırmanın Amacı

Bu retrospektif çalışmada otizm spektrum bozukluğu tanılı olgularda eşlik eden duygusal ve davranışsal sorunlarda(depresyon, anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, irritabilite vb) antidepresan ilaç kullanımının etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Hipotez

Çalışma başlangıcındaki hipotezimiz; SSGİ tedavisi alan OSB'li çocuklarda OSB ile ortaya çıkan depresyon, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk belirtilerinde ölçeklere göre anlamlı iyileşmeler gözlenebileceği ve OSB şiddeti arttıkça, yaş küçüldükçe ve zihinsel yetersizlik derinleştikçe ve polifarmasi alan hastalarda yan etkilerin daha fazla görülebileceği; aktivasyon, bipolar kayma, irritabilite, insomnia, akatizi gibi yan etkilerinin tipik gelişim gösterenlerden daha fazla görülebileceği şeklindedir.

Araştırmanın Önemi

Tipik gelişim gösteren çocuk ve ergenlerde depresyon ve anksiyete tedavisi için öneriler mevcutken, OSB'li çocuk ve ergenlerde bu konuda literatürde çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Özellikle OSB'ye eşlik eden psikiyatrik durumların tedavisi; olguların yaşam kalitesinin artırılması ve OSB için alınan özel eğitimden daha iyi faydalanabilmesi açısından büyük öneme sahiptir. Klinik örneklemede, OSB'li çocuk ve ergenlerde eşlik eden duygusal ve

davranışsal sorunların tedavisi için kullanılan antidepresan ilaçların tedavi etkinliğinin ve güvenilirliğinin daha iyi anlaşılmasına, bu etkinliği ve güvenilirliği predikte eden faktörlerin belirlenmesini saptamaya yardımcı olacaktır. Bu sayede OSB'li çocuk ve ergenlerde komorbid duygusal ve davranışsal psikopatolojilerin varlığı halinde, efektif tedavinin ne olacağı ile ilgili literature katkı sağlanması planlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan, sosyal ve iletişimsel alanlarda belirgin yetersizlikler ve basmakalıp davranışlar ve/veya sınırlı ilgi alanları ile karakterize olan nörogelişimsel bir bozukluktur(34).

“Otizm” terimi ilk kez Bleuler (1911) tarafından dış dünyadan kopukluğu tanımlamak için şizofreninin bir belirtisi olarak tanıtıldı. Kanner 1943 yılında, çocukluk otizminin başlangıç yaşı ve semptom özelliklerindeki farklılıkları belirterek şizofreniden ayırmaya kadar otizm, erken başlangıçlı şizofreni olarak tanınmaya devam etmiştir. Kanner (1943) klasik gazetede “Affektif iletişimin otistik bozuklukları” başlıklı on bir klinik vakayı tanımladı ve “İnfanıl otizm” in yaygın olarak gözlemlenen özelliklerinin; insanlarla iletişim kurma motivasyonunun olmadığını, değişime direnç, aynılıkta ısrar, ipuçlarını öngörmede zorluklar olduğunu ve gecikmeli konuşma, ekolali ve zamirlerin kullanımıyla ilgili sorunlar dahil olmak üzere dil bozuklukları sergilediğini vurguladı(11). Kanner (1943) ile aynı dönemde Asperger (1991) “Otistik psikopati” adlı vaka raporunda dört hasta sundu; sözsüz iletişim, göz teması, empati eksikliği olan bu bireylerin günlük yaşam işleyişi ve sosyal ve sosyal olmayan etkileşimlerdeki zorluklara rağmen, olağanüstü yeteneklere ve iyi entelektüel kapasiteye sahip olduklarını anlattı(35). Bu çalışmalarla Kanner (1943) “düşük işlevli” vakaların kavramsallaştırılmasına katkıda bulunurken, Asperger (1991) “yüksek işlevli” vakaların tanımına ve otizmin heterojenliğine katkıda bulundu. Her iki makale de otizmin temel zorluklarını özetledi ve kavramın gelişimi için bir temel oluşturdu.

Uluslararası tanılama sistemlerine ilk kez ICD-8’de (International Classification of Diseases 8th Edition) şizofreni alt gruplarından birisi olarak eklenen otizm, DSM (The Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders) psikiyatrik tanılama sistemi içerisine ilk kez DSM-III(1980)’te “Yaygın Gelişimsel Bozukluklar” başlığı altında dahil edilmiş olup, DSM-III-R(1987)’de “Erken Bebeklik Otizmi”, “Çocukluk Başlangıçlı Yaygın Gelişimsel Bozukluklar” ve “Atipik Yaygın Gelişimsel Bozukluklar” alt kategorileri tanımlanmıştır. DSM-IV(1994)’te ise Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (YGB); Otistik Bozukluk, Asperger Sendromu, Rett Sendromu, Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu ve Başka Türlü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk olarak beş ayrı alt kategoriye ayrılmıştır.

DSM-V(2013)'te birçok alanda çoklu değişikliklere gidilerek eksenlerin kaldırıldığı, ortak etiyolojik faktörlere göre ve daha boyutsal bir yaklaşımla gruplandırmayı hedefleyen değişiklikler yapılmıştır. Nörogelişimsel bozukluklar ana başlığı içerisinde Otizm Spektrum Bozuklukları tanısı altında DSM-IV'te mevcut olan alt kategoriler birleştirilmiştir. Rett Sendromu, MECP2 gen lokusundaki mutasyonla ilişkisinin aydınlatılması ve diğer YGB'lerden farklı bir klinik gidişata sahip olması nedeniyle bu kılavuzdan çıkarılmıştır.

DSM-V Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Ölçütleri(1):

“A. Şimdi veya geçmişte farklı şekillerde görülen toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin olması.

- 1) Sosyal -duygusal karşılık vermede yetersizlik (örn. sıradışı toplumsal yaklaşma, karşılıklı konuşmada güçlük; ilgilerini, duygularını veya duygulanımını paylaşmada yetersizlik, sosyal etkileşime cevap vermeme gibi yetersizlikler.)
- 2) Sosyal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (örn. sözel ve sözel olmayan iletişimde yetersizlikler, sıra dışı göz kontağı, beden dili veya jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik; yüz ifadesi ve beden dilinde bariz eksikler.)
- 3) İlişkileri geliştirmekte, devam ettirmekte ve anlamakta güçlük, Örneğin; farklı toplumsal ortamlara uygun davranmamak, hayali oyunda yetersizlik, arkadaş edinememe ve arkadaşla ilgi duymama gibi.

Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alanda yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.

B. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren, şu an veya geçmişte sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler.

1) Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, nesne kullanımı veya konuşma (Basit motor stereotipiler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, kendine özgü cümleler)

2) Aynılıkta ısrarcılık, rutinlere sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar, (önemsiz değişikliklerde aşırı kaygı, geçişlerde zorlanma, katı düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih etme gibi.)

3) Konu veya yoğunluk açısından sıradışı sınırlı, sabit ilgiler (sıradışı nesnelere anormal aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlı ilgiler.)

4) Duyusal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya uyarıların duyusal boyutuna aşırı ilgi (acıya/sıcağa aşırı duyarsızlık, belirli ses veya dokunuşlara karşı beklenmeyen tepki, nesneleri aşırı koklama veya onlara aşırı dokunma, ışık veya hareketle görsel olarak çok meşgul olma.)

Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alandaki yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.

C. Belirtiler erken gelişim dönemlerinde mevcut olmalı (toplumsal beklenti sınırlarını aşmıyaya dek fark edilmemiş veya daha sonra öğrendiği yollarla gölgelenmiş olabilir.)

D. Belirtiler sosyal, mesleki ve başka önemli alanlarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozukluğa yol açmalıdır.

E. Bu bozukluk zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gerilik sebebi ile olmamalıdır.

Gerçi zihinsel yetersizlik ve OSB sıklıkla bir arada görülür, ancak OSB ve zihinsel engellilik tanısı konması için sosyal iletişimsel düzeyin genel gelişimin altında olması gerekir.”

DSM-5’te otizm açılımı kapsamında bozukluk için ağırlık üç düzeyde ele alınmıştır(1). “Üçüncü düzey(Çok önemli ölçüde desteği gerektirir): sözel ve sözel olmayan toplumsal iletişim becerilerindeki ağır eksiklikler, işlevsellikte ağır bozukluklara neden olur, çok sınırlı bir biçimde toplumsal etkileşim başlatır ve başkalarından gelen toplumsal ilişki kurma yaklaşımlarına çok az tepki gösterir; davranışlarında esneklik göstermeme, değişiklik karşısında aşırı güçlük çekme ya da diğer kısıtlı/ yineleyici davranışlar bütün alanlarda işlevselliği belirgin olarak bozar. İkinci düzey(Önemli ölçüde desteği gerektirir): sözel ve sözel olmayan toplumsal iletişim becerilerindeki ağır eksiklikler, destek gördüğü bir sırada bile toplumsal bozukluklar görülür ve başkalarından gelen toplumsal ilişki kurma yaklaşımlarına çok az tepki ya da olağandışı tepkiler gösterir; davranışlarında esneklik göstermeme, değişiklik karşısında güçlük çekme ya da diğer kısıtlı/ yineleyici davranışlar, sıradan bir gözlemcinin görebileceği denli sık ortaya çıkar ve değişik bağlamlarda işlevselliği bozar. Birinci düzey(Desteği gerektirir): destek görmediğinde toplumsal etkileşimindeki eksiklikler görünür bozukluklara neden olur. Toplumsal etkileşimleri başlatmakta güçlük çeker ve başkalarından gelen toplumsal ilişki kurma yaklaşımlarına karşı sıradışı ya da başarısız tepkiler verdiğiine ilişkin açık örnekler vardır, toplumsal etkileşimlere karşı ilgisi azmış gibi görünebilir; davranışlarda esneklik göstermeme, bir ya da birden çok bağlamda işlevselliğin belirgin olarak bozulmasına neden olur, etkinlikler arasında geçiş yapmakta güçlük çeker. ”

2.1.2 Epidemiyoloji

Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, OSB'nin prevalansını 100 kişide 1 olarak önermiştir(36–38). Bu oran 1960 ve 1980 arasında yapılan ve 10.000 çocukta yaklaşık 5 yaygınlık oranı saptayan çalışmalardan önemli ölçüde daha yüksektir(39). Amerika Birleşik Devletleri'nin (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (Center for Disease Control, CDC) 2002, 2008 ve 2012 yıllarında yaptıkları toplum tabanlı çalışmalarda görülme sıklığı sırasıyla 1/150, 1/88 ve 1/68 olarak belirlenmiştir(37). Daha güncel olarak, aynı merkez tarafından 2014 yılında yapılan çalışmada bu oran 1/59 olarak belirlenmiş ve erkeklerde görülme sıklığının kızlara göre yaklaşık 4,5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir(40).

OSB sıklığının muhtemel artış gösterme sebepleri; ilgili ölçütlerin ve değerlendirme araçlarının daha ayrıntılı hale gelmesi, hastalık hakkında farkındalığın artması, tanı ve tedavi merkezlerine daha ulaşılabilir olma durumu, damgalanmanın azalması, ileri ebeveyn yaşı ve artan preterm doğum gibi az bilinen risk faktörlerinin artmasıdır(41).

2.1.3 Klinik Özellikler

DSM-V tanılama sisteminde, OSB'nin klinik özellikleri sosyal-iletişimsel yetersizlikler ile tekrarlayıcı ritüelistik davranışlar olarak iki alt kategoride ele alınır. Belirtilerin önemli bir kısmı gelişimsel olarak hayatın erken döneminde ortaya çıkar ve bireyin günlük hayattaki işlevselliğinde önemli bir bozulma yapar.

3 yaşında OSB tanısı alan bazı çocuklar, 6 aylıktan ve ilk doğum gününden sonra OSB'nin erken başlangıcı ile tutarlı olan OSB belirteçlerini gösterir. Bunun aksine, 3 yaş civarında OSB tanısı alan ve 3 yaşına kadar erken OSB belirteçleri göstermeyenlerin bazıları OSB'nin geç başlangıcı ile uyumludur(42).

Hayatın birinci yılında OSB belirtilerine dair bilgiler, hayatlarının daha sonraki yıllarında OSB tanısı almış çocukların ebeveynlerinin bildirimleri ve olgu sunumları, bu evrede çekilmiş video kayıtlarının ayrıntılı analizlerinden gelmektedir(43). Bu çalışmalarda, OSB tanısı almış olan bireylerin geçmiş dönemlerine bakıldığında ilk altı ayda diğer insanları daha az arama davranışları gösterdiği ve daha az baktıkları bildirilmiştir. Yaşamın ilk bir yılında gözlenen belirtiler sosyal-iletişimsel yetersizlikle ilişkili olarak nötr duygulanım, kucağa alınmaktan hoşlanmama, sosyal gülümsemenin daha az olması, babıldamanın olmaması ya da nadir olması, anormal yüksek tonda ciyıklama gözlenebilir. Duyusal

uyaranlara karşı aşırı ya da az tepki gösterme ya da özellikle eklem bölgelerinde hipotoni ve genel motor gelişim gecikmesi gibi belirtilerin de görüldüğü bildirilmiştir(44).

Belirtiler sıklıkla yaşamın ikinci ve üçüncü yıllarında belirgin hale gelir. Hastalar en sık 2-3 yaşlarında, konuşmada gecikme şikayetiyle başvururlar. OSB tanılı çocukların ebeveynlerinin yaklaşık dörtte biri, çocuklarının birkaç anlamlı kelime söyledikten sonra konuşmayı bıraktığını ve sosyal becerilerinde gerileme olduğunu bildirmişlerdir(45). Bu yaşlarda taklit becerilerinde kısıtlılık, yalnız kalmayı tercih etme, seslenince bakmama, ortak dikkatte kısıtlılık, bakış anormallikleri ve akran ilişkisinin zayıf olması, paralel oyun oynayamama belirtileri görülür. Dil gelişimi, beklenen seviyenin altındadır. Sözel dikkat, alıcı ve ifade edici dil alanında gerilikler görülür. Bu dönemde motor basmakalıp davranışlar konsolide olmaya başlar; parmak ucunda yürüme, kendi etrafında dönme, el çırpma, kanat çırpma gibi davranışlar işlevselliği kötü olan çocuklarda daha sık görülür(44).

OSB, bireyin kendisinde ve bireyler arasında etiyoloji, fenotip ve klinik görünüm açısından, erken tanı konmasını ve erken tedavi hedeflerinin belirlenmesini zorlaştıracak kadar önemli bir heterojeniteye sahiptir(46). Bu faktörlerdeki heterojenite, sosyal iletişim, davranışların ifade edilişi ve adaptif işlevsellikte çeşitliliğe yol açar. Gelişimin erken evrelerinde farklı semptom yörüngeleri de vardır(42). Semptom yörüngelerine ek olarak, genetik değişkenlik, cinsiyet farklılıkları, mizaç ve komorbid koşulların da OSB'nin heterojenitesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir(47–49).

Literatürde otizme eşlik eden durumlar; diğer psikiyatrik sorunlar, fiziksel durumlar, zorlayıcı davranışlar ve mental retardasyonu içeren dört geniş kategoriye ayrılmıştır. OSB' nin çekirdek semptomları ve eşlik eden bu durumların kümülatif etkisi, adaptif uyumun önündeki başlıca engellerdir. Ayrıca OSB'de semptomların örtüşmesi ve bazı semptomların maskelenmesi, semptom şiddetini değiştirmesi eşlik eden durumların tanısını, tedavisini, yaygınlık oranlarını daha karışık bir hale getirmektedir(50).

OSB'li çocuklar eşzamanlı olarak gelişimsel durumlara (örneğin, zihinsel yetersizlik, dil bozuklukları), tıbbi durumlara(örn. epilepsi, gastrointestinal problemler, uyku bozuklukları), genetik sendromlara (örn., tübero skleroz) ve / veya psikiyatrik sorunlara (ör. Anksiyete boz, DEHB) sahip olabilirler(4,51). Özellikle psikiyatrik durumlar, anksiyete ve DEHB en sık saptanan birlikte ortaya çıkan durumlardır(52), bu sorunlar sosyal bilginin işlenmesini etkileyen, okulun işlevselliğini ve akran ilişkilerindeki zorlukları şiddetlendiren semptomlarıdır(53). Bu nedenle, birlikte ortaya çıkan koşulların doğasının araştırılması, OSB'

nin etiyolojisi hakkındaki mevcut bilgi birikimini genişletebilir ve bulguların OSB fenotipine özgü olup olmadığını veya diğer çocukluk bozuklukları ile paylaşılıp paylaşılmadığını belirlemeye yardımcı olabilir.

2.1.4 Etiyoloji

Otizm tanımlandığından beri etiyolojisi üzerine çok miktarda araştırma yapılmış olup farklı teoriler ileri sürülmüştür. Başlarda uygun olmayan ebeveyn yaklaşımlarının otizme sebep olduğu düşünülürken ilerleyen yıllarda biyolojik, kalıtsal bir hastalık olduğu düşünülmüştür. Güncel literatürde OSB'nin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır ancak, birçok genetik ve çevresel faktörün birlikte rol oynadığı karmaşık ve heterojen bir nörolojik gelişim bozukluğu olduğu düşünülmektedir.

2.1.4.1 Genetik etmenler

Ailelerde görülen nüks riski, yapılan ikiz çalışmaları, kromozomal bozukluklar ve nadir görülen genetik sendromlar ile birlikte OSB'nin ortaya çıkması OSB'nin genetik yapısını işaret etmektedir. Etiyolojiyi aydınlatmak için yapılmış çalışmalar, OSB'nin güçlü genetik bileşenlere sahip bir bozukluk olduğunu göstermektedir(54). Aynı zamanda, monozigotik ikizler arasında % 70'e (% 36-% 95 aralığında), dizigotik ikizlerde % 3'e (% 0-%31 aralığında) varan konkordans oranı da bu düşüncüyü desteklemektedir(55). Kardeş ve ikiz çalışmalarına dayandırılarak, otizmin genel kalıtılabilirliğinin yaklaşık %90 civarında olduğu tahmin edilmektedir(56)

Son yıllarda OSB' nin genetik yapısını anlamak için beş önemli bulgu üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bunlar 1)Nadir tek nükleotid varyantları, kopya sayısı değişiklikleri (CNV), kromozomal anormallikleri ve yaygın polimorfik varyasyonu, 2)normal gen dozunu bozan yüksek penetran de novo varyasyonları, 3)tekrarlayıcı yeniden düzenleme bölgelerini, 4) transkript ifadesinin ve epigenetik modifikasyonun global düzenlemesinde yer alan genleri kapsar(57).

Otizme neden olabildiği tanımlanmış genetik nedenler; kromozomal anormallikleri(% 5), CNV submikroskopik delesyonlar ve duplikasyonlar (%10-20) ve tek gen bozuklukları(% 5) bildirilmiştir. Standart tıbbi genetik değerlendirme teknikleri aracılığıyla, OSB'li çocukların % 20-25' inde genetik bir neden saptanabilmektedir(58).

2.1.4.2 Nöroanatomik Etmenler

Otizmin nörobiyolojisinde en önemli teorilerinden biri, erken postnatal dönemde beyin büyüme aşamasına maruz kalması ve ardından yaşa bağlı büyümede bir yavaşlamanın olmasıdır(59). Artmış beyin hacmi, klinik belirtilerin belirginleştiği bir yaşta tespit edilebilir. 2 ve 3 yaşındaki çocukların yüzde doksanında beyin hacmi ortalamadan daha büyüktür(60). Bunun yanı sıra anormal derecede büyük bir baş çevresi vardır(61).

1 yaş öncesi dönemde nöro-progenitor hücrelerde farkedilen artmış proliferasyon sonrası kortikal yüzey alanında gelişigüzel olmayan bir genişleme olduğu, bu genişlemenin bozulmuş sensorimotor ve görsel dikkat ile ilişkili olduğu bildirilmektedir(62). Bahsedilen kortikal aşırı büyüme en fazla frontal lob, temporal lob ve amigdalada gözlemlenir ve otizmle ilişkili sosyal yetersizliğin ortaya çıkması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Gri madde değişikliklerine ek olarak, corpus callosum ve serebral pedinküllerdeki beyaz madde organizasyonlarında da bir takım değişiklikler olduğu ve bu değişikliklerin duyuşal aşırı ya da az duyarlılık arasında belirgin bir ilişki olduğu gösterilmiştir(63).

Dahası, başka mikroanatomik değişiklikler de gösterilmiştir. Hücresel düzeyde gösterilmiş bazı değişiklikler: hipokampus, subikulum, septal nükleuslar ve amigdalada dens, küçük nöronlar ve serebellar purkinje hücrelerinde azalma, mikrokolonlarda daralma ve nicel olarak artış, bazı kortikal devrelerde aşırı bağlantı ile bazı subkortikal devrelerde azalmış bağlantı yoğunluklarıdır(62,64).

2.1.4.3 Prenatal/Natal ve Postnatal Etmenler

Otizm ile prenatal, perinatal, postnatal faktörlerin ilişkisini inceleyen bir sürü çalışma yapılmıştır(65). Sonuçlarında ileri anne / baba yaşı, kısa gebelik süreci, gebelik hipertansiyonu, düşük tehdidi, sezaryen doğum, prematürite, düşük doğum ağırlığı ve düşük Apgar skoru otizm riski ile ilişkili olarak gösterilmiştir(66–68).

Mevcut bulgular aşı, anne sigara kullanımı, timerosal maruziyeti ile yardımcı üreme teknikleri gibi çevresel faktörlerin OSB riskiyle bağlantılı olmadığını göstermektedir. Fakat ebeveyn yaşının ileri olması OSB açısından daha yüksek riskli bulunmuştur. Travma, hipoksi ve iskemiyle ilişkili doğum komplikasyonları OSB ile güçlü bir ilişki bulunmuşken; maternal obezite, diyabet ve sezaryen gibi diğer gebelik ilişkili etmenler OSB riski açısından daha az güçlü (fakat anlamlı) ilişki bulunmuştur(69).

Omega 3 ve folik asit eksikliğinde yaşanan olumsuz etkiler hakkında yapılan derlemeler günümüz için yetersiz kalmaktadır. D vitamini üzerine yapılan araştırmalar daha çok OSB ‘li çocuklardaki kan seviyesi dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir ve sıklıkla eksik olduğu saptanmıştır. Fakat OSB’li bireylerin annelerinde saptanan D vitamini düzeyi üzerine yapılan araştırmalar çok sınırlıdır ve örneklem büyüklükleri küçüktür(69,70).

Bazı perinatal olayların değerlendirmeye alındığı kapsayıcı bir meta-analizde, bu faktörlerin otizm gelişimi açısından özgül bulunmadıkları ve her birinin etiyolojiden tek başına sorumlu tutulamayacağını göstermiştir(71).

2.1.4.4 Nörokimyasal Etmenler

OSB’li vakalarda yapılan çalışmalar sonucunda hem santral sinir sistemi (SSS) düzeyinde nörotransmitter anormalliği, hem de periferik nörotransmitter ve metabolitler düzeyinde biyokimyasal anormallik bildirilmiştir. Otizm ile ilişkisi diğerlerine göre daha iyi çalışılmış nörotransmitterler gama amino bütirik asittir (GABA), glutamat ve serotoninidir. Serotonin, nöral gelişim seyrinde farklı kademelerde (nöronal differansiasyon, proliferasyon, migrasyon ve sinaptogenez) görev almaktadır. Otizmliler çocukların tahmini üçte birinde serum serotonin (5-HT) seviyelerinde artış olduğu ve serum seviyesinin SSS ile ters korele olduğu gösterilmiştir(72).

Otizmlilerde beyindeki serotonin düzeyleri doğumdan sonra gelen 2-5 yaş aralığındaki dönemde artış gösterir. Sonrasında azalmaya başlar, geçmişte ulaşmış olduğu pik düzeyinin % 50’ sine inerek, erişkin düzeyine gelir. Böylece normal gelişim gösteren çocukların bu dönemdeki serotonin seviyesi erişkin döneminde beklenenin 2 katını bulmuş olur. Fakat OSB’ li çocuklarda gözlenen artış oranı 1,5 kat olup, pik dönemi de 2-15 yaşlar arasında olmaktadır(73).

Beynin temel nörotransmitterleri olan glutamat eksitatuvar, GABA ise inhibitör bir etkinlik gösterir, bu iki nörotransmitter arasında oluşan dengenin eksitatuvar lehinde kayması, bazı otizm vakaları için sosyal, afektif ve sensoryal sistemlerdeki anormalliklere neden olabilecek sebeplerden birisi olarak gösterilebilmektedir(74)

Ele alınan diğer bir sistem de noradrenerjik sistem olup, bakıldığında otizmliler vakaların kan noradrenalin metabolit seviyesinin kontrol grubuna kıyasla çok daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Fakat benzer veriler BOS incelemesinde saptanmamıştır. Genel olarak,

araştırmalar, otizmin etiyolojisi ve belirtilerinde noradrenalinin çok önemli bir yeri olmadığını göstermektedir(73).

2.1.4.5 Nörofizyolojik Etmenler

Otizimde en fazla eşlik eden nörolojik hastalık epilepsi olup her türü gözlenebilmektedir. Erken dönem başlangıçlı gelişimsel epileptik ensefalopatilerin bazılarında otizm yaygın olarak eşlik etmesi ve otizimli çocuklarda interiktal EEG deşarjlarının yaygın olması, otizm - epilepsi arasında bir ilişki kurulabileceğinin kanıtıdır(75).

Otizimli vakalarda epilepsi prevalansı normal popülasyonla(%1) kıyaslandığında oldukça artış saptanmış olup, %22 civarında bulunmuştur. Klinik belirti olarak epileptik nöbetler geçirmeyen fakat elektroensefalografisinde (EEG) anormal epileptik deşarjlar gözlenen vakalar da düşünüldüğünde epileptik anormalliklerin sıklığı %50'leri bulmaktadır(76). Başlangıç yaşı olarak bifazik(ocukluk, erken ergenlik dönemleri) seyir gösteren epileptik anomalilerin, otistik regresyon ile ilişkilendirilmiş hipotezleri mevcuttur. Zihinsel yetersizlik derecesi Ağır ve çok ağır olan vakalarda EEG anormallikleri ve epileptik nöbetler daha fazla görülmekte, daha kötü seyir ile ilişkilendirilmektedir(77,78).

2.1.4.6 Epigenetik Etmenler

Epigenetik düzenleme, genlerin susturulabilme veya ifade edilebilme ekspresyonlarını incelemektedir. Bu düzenleme fizyolojik ve patolojik sonuçları olan farklı fenotiplerin oluşmasına yol açabilir. Bunun için kullanılan ana işlemler histon modifikasyonu ile DNA metilasyonu ve demetilasyonudur(79). Histon modifikasyonu, transkripsiyon amacıyla histon proteinleri etrafında sarılı olan DNA'nın sarmalının açılabilmesi için asetillenme veya fosforilasyon işlemlerine maruz kalmasıdır(80).

OSB'de anormal epigenetik mekanizmaların rol oynadığına dair kanıtlar zamanla artmaktadır. OSB ilişkili genlerle yapılmış analizler, kromatin bağlanma ile sinaptik plastisite faktörlerini göstermiştir. Otistik belirtiler gösteren ve doğrudan etiyolojisi epigenetik düzenlemeler ile ilişkilendirilmiş Rett Sendromu, genetik ve nörogelişimsel bozukluklara iyi uyan bir örnektir. Metillenmiş DNA bağlayıcı proteini(MeCP2) kodlayan MECP2 geninde oluşan mutasyonlar, Rett Sendromuna yol açmaktadır. Metillenmiş DNA'nın bağlanması sonrasında, MeCP2 genomik içerik dahilinde gen transkripsiyonunu aktive veya inhibe eder. MECP2 genindeki bu mutasyonlar, otizm benzeri belirtilerden oluşan bir sendrom oluşturması, DNA metilasyonu işlemi sonucu düzenlenen gen ekspresyonu ve OSB belirti

kümesi arasında doğrudan bağlantı olduğunu düşündürür. Güçlü şekilde OSB ile ilişkilendirilmiş diğer kromozom bağlama genleri de MBD5, CHD8, ve AUTS2 dir(81). Otizmde epigenetik etyolojisi olan diğer sendromlar; Turner sendrom, Fragyl X, Angelman, Maternal duplikasyon 15q1113, Prader Willi,, Beckwith-Wiedemann, CHARGE sendromları sayılmaktadır(82).

Çalışmalar, yardımcı üreme yöntemlerinin baskılanmış genlerde anormal metilasyon ve disregülasyon yapabileceğinden ötürü insanlarda otizm riskinin artıp artmadığına bakmışlardır ve sonuçlar tutarsız bulunmuştur. ile sonuçlanabileceğini göstermiştir. Ancak, yapılan çalışmaların verileri tutarsız ve kesin bir neticeye ulaşılamamıştır(82).

2.1.4.7 İmmünolojik Etmenler

Otizmin çekirdek semptomları ve özellikle sosyal iletişim ve etkileşim alanındaki kısıtlılıklarla ilişkilendirilebilecek ve otizimli bireylerde saptanmış immünolojik değişiklikler, nöroinflamasyon, beyine özgü oto-antikor varlığının artması, kanda ve BOS'ta artış göstermiş pro-enflamatuvar sitokin profili ile immün hücre disfonksiyonu olarak sayılabilir(83).

Yapılan önemli bir çalışmada, nörotipik gelişim gösteren kontrollere göre OSB'li hastalarda özellikle serebellum kortikal bölge ve beyaz cevherlerinde artmış mikrogial aktivite gösterilmiştir. Serebellumun granüler hücre tabakasında ve beyaz maddesinde astrosit immünoreaktivitesi açısından da benzer artışlar görülmektedir. GFAP protein ekspresyonu, otistik hastaların serebellum, orta frontal girus ve ön singulat girusunda artış göstermektedir(84). OSB'li bireylerin dorsolateral prefrontal korteksinde reaktif mikrogia yoğunluğunun arttığı da gözlenmiştir(85).

OSB hastalarının beyin ve BOS'unda IL-6, TNF- α ve MCP-1 gibi inflamasyon mediatörleri saptanmıştır(86). Beyin IL-6 ekspresyonu yüksek bulunmuş olup farelerde de maternal immun aşırı yanıtın IL-6 ve IL17 artışına sebep olduğu, immun disregülasyon ve OSB ilişkili belirtilerde etkisi olduğu gösterilmiştir(87).

2.2 OTİZM VE EŞLİK EDEN PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR

OSB'li gençlerin, genel ve OSB'si olmayan klinik popülasyonla kıyaslandığında daha yüksek oranda psikiyatrik semptoma sahip olduğu iyi bilinmektedir(4,88). OSB ile birlikte ortaya çıkan psikiyatrik semptomlar; psikotrop ilaç ve genel sağlık hizmeti kullanımında artışa, ailelerin stres düzeylerinde artışa, OSB ile ilişkili tedavilerin kesilmesine sebep

olmaktadır(89–91). Her ne kadar psikiyatrik bozuklukların tanınmasına ve OSB'nin belirtileri üzerine nasıl etki edebileceğine yönelik sonuçlar artmış olsa da, araştırmalar hala sınırlıdır ve kesin kanıta dayalı kılavuzlar henüz mevcut değildir. OSB'de semptom örtüşmesi ve muğlak semptom görünümü, OSB ile birlikte ortaya çıkan durumların tedavisini, araştırmasını ve tahmini yaygınlık oranlarını zorlaştırmaktadır. Ayrıca yaş, entelektüel işlevsellik ve cinsiyet gibi bireysel farklılıklar OSB ile birlikte ortaya çıkan semptomların görünümünü etkileyebilir(50).

Son çalışmalar, OSB'li çocuklarda ek psikiyatrik bozuklukların yaygın olarak görüldüğünü ve birçok çalışmanın toplam oranların %70-90'a kadar bildirildiğini göstermiştir(4). Bu oranlar, genel popülasyonda bildirilenden dört ila altı kat daha yüksektir(92). Zihinsel yetersizliği olan çocuklarla yapılmış çalışmalardaki orandan da daha yüksektir(93). OSB'de geç çocukluk çağında eşlik eden bozukluklar arasında sık görülenler dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), karışık olma karşı gelme bozukluğu(KOKGB) ve anksiyete bozukluklarıdır, ergenlik / erişkinlik dönemiyle beraber depresyon ve obsesif kompulsif bozukluk da görülmektedir(4,94).

OSB ve OSB ile birlikte ortaya çıkan psikiyatrik durumlar arasındaki ilişki, belirsizliğini korumaktadır. Birlikte ortaya çıkan koşullar şunları yansıtabilir: 1) “gerçek”; yani OSB ile birlikte ortaya çıkan hastalığın, OSB'li olmayan gençlerdeki görünümü ile aynı görünümde olması(95,96), 2) OSB ile birlikte ortaya çıkan duruma bağlı semptomların, OSB semptomlarına benzer şekilde görünümde olması ancak OSB ile ilgili zorluklarla daha iyi açıklanması (örn. Sosyal kaygıda görülenle niteliksel olarak benzer görünen sosyal kaçınma, OSB' nin sosyal geri çekilme özelliği ile daha iyi açıklanabilir)(97); veya 3) OSB fenotipinin bir epifenomeni veya OSB ile ilgili zorluk olarak değerlendirilmesi (örn. OSB olmayan bireylerde sosyal anksiyete için temel belirti olumsuz değerlendirilme korkusudur, OSB'li birey ise olumsuz değerlendirilme korkusu olmaksızın iletişim beceriksizliğinden dolayı sosyal ürkeklik ile karakterize olan atipik bir sosyal kaygı görünümü oluşturur)(95).

Yaptığımız çalışmada amacımız, OSB'li çocuk ve ergenlerde OSB ile birlikte ortaya çıkan anksiyete, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk gibi duygusal ve davranışsal belirtiler oluşturan psikiyatrik bozuklukları araştırmak; sonraki bölümde de antidepresan ilaçların OSB'de kullanımı ile ilgili literatür verilerini ele alarak bahsi geçen bozukluklarda antidepresan tedavinin etkinliğini, yan etki profilini değerlendirmektir.

2.2.1. Anksiyete Bozuklukları

2.2.1.1 Anksiyetenin tanımı

Anksiyete bozuklukları, subjektif endişe veya korku deneyimleriyle karakterizedir. Bu semptomlar normal deneyimin bir parçası olabilir, bunları anksiyete bozukluğu olarak adlandırmak için günlük işlevsellikte sürekli ve yüksek düzeyde sıkıntıya ve / veya bozulmaya neden olacak kadar yüksek şiddette olmaları gereklidir. Sınıflandırma sistemlerinde, anksiyete bozukluklarını sınıflandırmak için OSB'li bireylerde de genel popülasyonda da aynı kriterler kullanılır(98).

DSM-5'te, “ Anksiyete bozuklukları, aşırı korku, kaygı özelliklerini paylaşan bozuklukları ve ilişkili davranış bozukluklarını kapsar. Korku, hayati tehlike oluşturan olay karşısında gösterilen duygusal tepkidir; kaygı ise gelecekte olabilecek hayati tehlike oluşturabilecek olayı bekleme durumudur. Korku durumu, daha çok, savaş ya da kaç tepkisi, yakında ortaya çıkabilecek bir tehlikeyle ilgili düşünceler ve kaçma davranışları için gerekli olan fizyolojik uyarılmayı sağlarken; kaygı durumu, daha çok, kas gerginliği ve olası bir tehlikeye hazırlık amacıyla tetikte durma, dikkatli olma ve kaçınan davranışlarla gider Kaygı bozuklukları, gelip geçici kaygılardan çoğu zaman zorlayıcı bir etkenden kaynaklanmaları ve süreklilik göstermeleriyle ayrılırlar, ancak yine de süre ölçütünde belirli derece esneklik vardır ve çocuklarda daha kısa süreli olabilir”.

DSM-IV-TR'de anksiyete bozukluğu başlığı altında yer alan obsesif kompulsif bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu, DSM-5'te başka başlıklar altına alınmış olup, anksiyete bozukluğu başlığı altında yer alan hastalıklar şunlardır: ayrılma anksiyetesi bozukluğu, selektif mutizm, özgül fobi, sosyal anksiyete bozukluğu (sosyal fobi), panik bozukluğu ve panik atağı belirleyicisi, agorafobi, yaygın anksiyete bozukluğu, madde / ilaç kaynaklı anksiyete bozukluğu, başka bir tıbbi duruma bağlı anksiyete bozukluğu, tanımlanmış diğer bir anksiyete bozukluğu ve tanımlanmamış kaygı bozukluğu(1).

2.2.1.2 Genel popülasyonda anksiyete bozukluklarının sıklığı

Genel popülasyon prevalansını gösteren çalışmaların derlemesi; çocuklarda ve ergenlerde oranların, değerlendirme süresi de dahil olmak üzere metodolojik farklılıklara bağlı olarak büyük ölçüde değiştiğini; herhangi bir anksiyete bozukluğu için prevalans oranları üç aylık dönemde %2.2-8.6, altı aylık bir dönemde %5.5-7.7, 12 aylık bir dönemde %8.6-20.9 ve yaşam boyu prevalansını %8.3-27 bulmuştur(99). Sistematiik bir gözden

geçirme çalışması(1980-2004), herhangi bir anksiyete bozukluğunun yaşam boyu prevalansının(% 16,6) 12 aylık prevalanstan (% 10,6) daha yüksek olduğunu; sosyal anksiyete bozukluğunun (% 4.5), spesifik fobinin (% 3) ve yaygın anksiyete bozukluğunun (% 2.6) en sık görülen anksiyete bozuklukları olduğunu ve OKB'nin (% 0.54), panik bozukluğun (% 0.99) ve agorafobinin (% 1.6) daha az yaygın olduğunu buldu (100).

2.2.1.3 OSB’de anksiyete bozukluğu sıklığı

Leo Kanner ve Hans Asperger anksiyeteyi, yedi yüzyıl önce ilk defa tanımladığı otizm spektrum bozukluğu ile ilişkilendirmiştir. Kanner(1943), rapor düzenlediği bir çocuk hakkında “aynılığı idame ettirebilmek için anksiyöz, obsesif bir tutku tarafından yönetilen davranışlar”dan bahseder. Örneğin; mobilyalar hareket ettirildiğinde çok endişeli olduğundan, ancak daha önce olduğu gibi yeniden düzenlendiğinde endişesinin aniden ortadan kalktığını; diğer çocukların da yüksek seslere veya mekanik seslere yanıt olarak endişe yaşadıklarını gözlemlemiştir(11). Asperger(1944) farklı bir bağlamda kaygıdan bahsederek, bazı hastalarının okulda acımasızca zorbalığa maruz kalmanın bir sonucu olarak endişeli olacağını bildirmiştir(35).

Anksiyete bozuklukları, OSB’li gençlerde OSB ile en sık birlikte ortaya çıkan psikiyatrik tanılardan biridir. OSB hastalarının % 22 ila % 84’ünde ek bir anksiyete bozukluğu olduğu bulunmuştur(4,28). Van Steensel ve ark. tarafından yakın zamanda yapılan bir meta – analiz çalışmasında, OSB’li çocukların yaklaşık %40’ında en az bir anksiyete bozukluğu tanısı olduğu, tanımlanan anksiyete bozukluğu dağılımının da özgül fobi (% 29.8), obsesif kompulsif bozukluk (OKB;% 17.4) ve sosyal anksiyete bozukluğu (% 16.6) şeklinde olduğu bulunmuştur(14). Anksiyete için tedavi arayışına başvurmuş olan 108 yüksek işlevli OSB’li çocuğun yakın tarihli bir çalışmasında, hemen hemen hepsinin(%91.6) iki veya daha fazla anksiyete bozukluğu için kriterlerini karşıladığı bulunmuştur; en fazla sosyal fobi(% 41.7) ve yaygın anksiyete bozukluğu (%25.9) saptanmıştır(101). Bu çalışmalar OSB’li çocukların anksiyete için yüksek risk altında olduğunu göstermektedir (tipik gelişim gösteren çocuklar arasındaki % 2,2-27’lik anksiyete prevalansı ile karşılaştırıldığında)(99).

2.2.1.4 OSB’de anksiyete bozukluğu fenomenolojisi

Popülasyondaki bazı anksiyete görünümleri, nörotipik çocuklarda ve ergenlerde görülen anksiyete tanılarına daha yakından benzese de, birçok durumda anksiyete ve OSB semptomları arasında önemli bir çakışma olabilir ve semptom çapraz geçişi ve heterojen

görünümle bağlamında ayırıcı tanı zor olabilir(102–104). Genel fikir birliği; OSB'li tüm gençlerde anksiyete semptomu mevcut olmadığı ve anksiyetenin tedaviye OSB' nin çekirdek belirtilerinden daha iyi yanıt verdiği göz önüne alındığında anksiyetenin OSB için olmazsa olmaz temel bir özellik olmadığı yönündedir ancak bu popülasyonda anksiyete semptomlarının birlikte görülebilirliği yaygındır(104).

Kerns ve arkadaşları, “Geleneksel” (DSM tanımlı anksiyete bozuklukları) ve “Atipik” (OSB semptomlarıyla daha yakından ilişkili) anksiyete semptomlarının yaygınlığını ayrı ayrı değerlendirdi. İşlevselliği bozucu oranda anksiyete belirtileri gösterenlerin %63'ünden %48'i geleneksel semptomlar gösterirken, %15'i sadece “Atipik” semptomlar gösterdi. Bu çalışmaların sonuçları, anksiyete prevalansını saptarken; değerlendirenin, örneklemin, yöntemin ve tanı kriterlerinin göz önünde bulundurulması gerekliliğine vurgu yapmıştır(95).

Psikiyatrik bozukluklarda komorbidite, bir bireyde iki veya daha fazla monomorbid bozukluğun varlığına işaret eder(105). OSB'li bireylerde artan eş zamanlı anksiyete sorunlarına rağmen, OSB etiyolojisindeki belirsizlik ve OSB'deki anksiyete nedeniyle, anksiyetenin “Gerçek” komorbiditeyi temsil edip etmediği veya bunun yerine OSB'ye özgü anksiyete semptomlarını temsil edip etmediği tamamen netleşmemiştir. Bu yüzden “Eşlik eden hastalık(comorbidity)” ifadesi yerine “Birlikte ortaya çıkan belirti(co-occurring symptom)” ifadesi kullanılmaktadır(103,104). OSB'de anksiyetenin doğasını ve rolünü kavramsallaştırmak için Wood ve Gadow tarafından aşağıdaki çerçeve önerilmiştir: 1) OSB ve anksiyete; farklı fenotipler, etiyoloji ve nedensel yollarla “Gerçek” komorbiditeyi temsil edebilir. 2) Monomorbid anksiyete bir OSB patojenik süreci ile değiştirilebilir ve OSB'den farklı benzersiz bir sendrom olarak düşünülebilen OSB'ye özgü görünümle sonuçlanabilir. 3) Ek anksiyete semptomları olan OSB'li bireyler, fenotipik heterojenlik veya OSB alt tipi nedeniyle; anksiyetesi olmayan OSB'li bireylerden farklı olabilir, başka bir deyişle anksiyete OSB'nin şiddetine aracılık edebilir veya hafifletebilir(103).

OSB'de anksiyetenin doğası üzerine yapılan araştırmalar gerçek komorbiditeyi desteklememiştir. Aksine bulgular; OSB fenotipinin, OSB'li olmayan popülasyonlarda gözlenen anksiyete fenotipiyle benzerlik ve farklılıklara sahip olduğunu düşündürmektedir(95). İkiz çalışmaları, genel popülasyondaki anksiyete özelliklerinin OSB özellikleriyle ilişkili olduğunu ve bu nedenle ılımlı bir fenotipik örtüşme olduğunu göstermiştir(106). Daha derinlemesine, Kerns ve arkadaşları(2014), 7 ila 17 yaşları arasındaki OSB'li bireylerin geleneksel ve OSB'ye özgü kaygı semptomlarının görünümünü

değerlendirmiştir. Genel anksiyete semptomlarının sonuçları, bireylerin %17'sinin geleneksel anksiyete, %15'inin OSB'ye özgü anksiyete ve örneklemin %31'inin her ikisini de gösterdiğini ortaya koymuştur(95). Spesifik anksiyete açısından, çocukların %30'u örümcekler, hayvanlar veya mikroplar gibi geleneksel olarak tanımlanmış spesifik fobiler / korkular sergiler(14,95). OSB'li bireylerin yaklaşık %20'sinde ise alışılmadık kabarcık korkusu, süpermarketlerde bulunma, akan su, elektrikli süpürgeler, tuvaletler veya belirli durumlar(okul otobüsü gibi) ile karakterize OSB'ye özgü kaygı görünimleri mevcuttur(95,107,108).

Fobilerden sonra, OSB ile birlikte ortaya çıkan ikinci anksiyete problemi, yaygın anksiyete bozukluğudur(YAB). OSB'li bireylerin yaklaşık %22'si, YAB'ın “Geleneksel” temsilleri (okul ve aile gibi günlük yaşam rutinleri hakkında genel endişeler duymak) ile uyumlu tanımlanan belirtiler gösterdi. Öte yandan, %20'si, günlük program rutinlerindeki değişikliklerle ilgili endişeler duymak gibi, genel kaygının yokluğu ile karakterize bir dereceye kadar OSB'ye özgü YAB belirtileri gösterdi(95). Sosyal anksiyete, OSB'de yaygın olarak bildirilen üçüncü anksiyete bozukluğu olup, OSB' li bireylerin yaklaşık %17'si sosyal olarak küçük düşme/düşürülme ve performans kaygısı sebebiyle “Geleneksel” sosyal anksiyete belirtileri gösterdi(14,95). Ayrıca, OSB'ye özgü semptomlar gösterenler örneklemin yaklaşık %8'ini oluşturmakta olup, farkındalığın olmaması veya olumsuz değerlendirme konusunda endişe duymama nedeniyle klasik prezantasyondan farklıdır, sosyal kuralları anlama eksikliği ile daha iyi açıklanmaktadır(95).

Gelişimsel modeller(109), OSB'li bireylerin sosyal anksiyete yaşama eğilimlerini arttıran bir dizi risk faktörüne sahip olduğunu ileri sürmektedir. OSB'li gençler, sosyal etkileşimler aracılığıyla, boğulma hissine neden olabilecek artmış fizyolojik uyarılma yaşarlar, bu da devamında yaşa uygun sosyal becerilerin geliştirilme fırsatını ve potansiyelini kısıtlayan geri çekilme davranışları ile sonuçlanır. Bu sosyal beceri eksiklikleri, akranlarıyla olumsuz sosyal etkileşim riskini daha da artırır, fizyolojik uyarılmayı daha da şiddetlendirir. Özellikle, OSB'li gençlerde sosyal anksiyete tanısı için, sosyal etkileşime girmekten doğabilecek potansiyel olumsuz sonuçlar hakkında duyacağı yüksek korku nedeniyle kaçınma davranışı göstermesi gerekmektedir (OSB' li gençlerde yaygın bir özellik olan ilgi eksikliği nedeniyle sosyal etkileşimlerden kaçınması sayılmaz). İlginçtir ki, birçok durumda, OSB' li gençlerin başarılı bir sosyal katılım için gerekli olan karmaşık sosyal becerilere sahip olmadıkları düşünüldüğünde, özellikle ergenlik dönemi boyunca olumsuz değerlendirme korkusu gerçekçi olmayan bir endişe değildir. Özellikle yüksek işlevselliği olan büyük

çocuklar ve ergenler arasında sosyal anksiyete, akranlarına göre sosyal farklılıklarına ilişkin iç görü geliştirmenin sonucu olabilir(110,111).

OSB'li gençler genellikle belirli bir tanı kategorisine uymayan atipik anksiyete belirtileri yaşarlar ve çoğu durumda OSB semptomlarıyla bir miktar örtüşür. Örneğin, OSB'li gençler rutinlerinde veya çevrelerindeki değişikliklere bağlı olarak yoğun düzeyde anksiyete ve sıkıntı yaşar(96,112). Benzer şekilde, basmakalıp hareket ya da kompulsiyonları ile meşgul olmalarını engellendiğinde, endişeli ve tedirgin olabilirler(103). OSB'li çocukların duyuşal hipersensitivite yaşaması, normal düzeydeki duyuşal girdiye yaygın olarak anksiyete cevabı vermelerine sebep olur(113). Örneğin, OSB'li gençler genellikle dokusal sorunlar nedeniyle belirli yiyecekleri yemek konusunda endişe duymaktadırlar ve hatta bazıları sonuç olarak kusmaktan korktuğunu bildirebilir(114). Duyu sorunlarıyla ilgili diğer yaygın kaygı örnekleri arasında yüksek seslerden (örn. vakum, el kurutma makineleri) veya belirli kıyafetlerden (ör. kıyafetlerin çok sıkı olmasını, çorabın çekilmesini, etiketlerin hassasiyetini veya kıyafetlerin belirli malzemelerden veya renklerden yapılmasını gerektiren) korku duyma verilebilir. Bazı durumlarda, bu kaygı belirtileri, başka kriterlerle de karşılanırsa, OSB ile birlikte ortaya çıkan bir kaygı bozukluğu (örn. Spesifik fobi) ile açıklanabilir, ancak birçok durumda, anksiyetenin “Atipik” veya “Başka türlü adlandırılmayan” görünümünü temsil etme eğilimindedir(115).

Tablo 1. Bugüne kadar yapılan kalitatif ve kantitatif çalışmalarda saptanan OSB'ye dayalı ve OSB ilişkili tetikleyiciler ve anksiyete belirtilerinin özeti(98).

	OSB’li olmayan bireylerde ortak/ “Geleneksel”/ yaygın	OSB’li bireylerde Daha OSB ilişkili/ spesifik/ daha yaygın
Presipitan-tetikleyici olaylar veya deneyimler	• Spesifik korkular (hayvanlar, böcekler, doktorlar, mikroplar) • Bakımverenden / önemli kişilerden ayrılma • Kalabalıklar • Aşırı / ezici akademik veya diğer talep ve beklentiler • Alay edilme / zorbalık / istenmeyen sosyal ilgi • Başkalarının ne düşüneceği konusunda endişelenmek • Evrak son teslim tarihi	• Kendine has özgül korkular (örn. çikolata düğmeler, sakallı erkekler, tuvaletler) • Dönüşüm / değişim / rutinde bozulma • Duyusal aşırı duyarlılık ve aşırı uyarım (örn. ses, ışık, koku, taktıl) • Sosyal görgü kuralları ve durumlar hakkında kafa karışıklığı • Kısıtlı davranışlarla/ ilgiyle meşguliyetine engel olma
Anksiyetenin görünümü/ortaya çıkma şekli		
Fizyolojik/somatik	• Uyarılma • Kalp atım hızında artış • Terleme • “Sinirli” / titreme / huzursuz • Ağlamaklı/ bunalmış • Endişeli yüz ifadeleri / beden dili • Ağlama / çılgılık • Uyku / yeme bozuklukları	
Bilişsel	• Bilişsel çarpıtmalar (örn. felaketleştirme, ya hep ya hiç) • Algılanan tehdit veya sonuç üzerinde durmak	• Açıkça tanımlanabilir tehdit bilişleri yok
Davranışsal	• Kaçınma / kaçma / geri çekilme • Güvence arama • Dikkatin dağılması	• Tekrarlayıcı ve /veya ritüelistik davranışlarda ve ilgilerde artışlar /değişimler • Duyusal davranışlarda artışlar • Baş etmesi güç davranışlarda artış / eyleme dökme

2.2.1.5 OSB’de anksiyete bozukluğu risk faktörleri ve ilişkili olduğu durumlar

2.2.1.5.1 Yaş ve cinsiyet

Yaşın anksiyete üzerindeki etkilerini inceleyen verilerin bulguları tutarsız olup, bazı çalışmalar anksiyetenin yaşla birlikte arttığını(116,117), kaygının çocukluktan erişkinliğe düştüğünü(118), OSB’li gençlerde yaş ve anksiyete arasında bir ilişki olmadığını bildirmektedir(119,120). Bir meta-analiz çalışması; daha spesifik olarak yaşla ilişkili olabilecek anksiyete bozuklukları tiplerine bakılmış ve daha büyük çocukların yaygın anksiyete bozukluğu için risk altında olduğunu, küçük çocuklarda ise daha fazla OKB ve ayrılma anksiyete bozukluğu olduğunu bildirdi(14). Cinsiyetin etkisi ile ilgili hiçbir etki bildirmeyen bazı çalışmalar(116) ve cinsiyet farklılığı(121) bildiren çalışmalar mevcuttur.

2.2.1.5.2 Bilişsel fonsiyon

Önceki çalışmalar OSB’li çocuklarda IQ ile anksiyete arasında pozitif bir ilişki bulmuştur(117,122). OSB’li daha büyük çocuklarda yapılan bir çalışma, yüksek sözel IQ’yu daha yüksek anksiyete ile ilişkili, ancak sözel olmayan IQ ile ilişkisiz bulmuştur(123). Spesifik anksiyete tipleri ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada sosyal anksiyetenin IQ ile pozitif, ayrılma anksiyetesinin IQ ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur(124). Bu sonuçlar, bilişsel ve sözel yeteneğin OSB’li çocuklar arasındaki anksiyetenin deneyim ve davranış üzerindeki farklı etkisini vurgulamaktadır. Daha güçlü bilişsel yetenekleri olan bireylerin sosyal ve adaptif bozukluklar konusunda daha fazla farkında olmaları ve kaygıların artış göstermesi mümkündür(125).

2.2.1.5.3 Anksiyete ilişkili bilişsel işleme

Tehdide yönelik dikkat yanlılığı anksiyetesi olan bireylerde yaygındır(126) ve sıklıkla bilişsel davranışçı terapide(BDT) anksiyete tedavilerinin hedefidir. Şaşırtıcı bir şekilde, OSB grubunda anksiyete ve dikkat yanlılığı arasında bir ilişki yoktu. Yazarlar, dikkatte yanlılığın OSB popülasyonunda geçerli olmayabileceğini veya OSB’li bireylerin daha fazla kendine özgü korkuya sahip olabileceğini varsaydılar. Diğer çalışmalar, yüksek işlevselli OSB’li çocuklarda endişeli bilişsel süreçlere dair kanıtlar bulmuştur. OSB’li çocukların gelecekle ilgili daha olumsuz beklentileri, yetenekleri hakkında daha olumsuz inanışları ve nörotipik gelişen çocuklara göre daha fazla kendini suçlayıcı olduklarını bulmuşlardır. Bu olumsuz bilişsel değerlendirmeler kaygının artışını yordamıştır(127).

2.2.1.5.4 Emosyon disregölasyonu ve aşırı uyarılmışlık(arousal)

Emosyon düzenleme (emosyon durumunu adaptif şekilde değıştirebilme yeteneği) ve aşırı uyarılmışlık durumu OSB’de yaygındır(109,128) ve anksiyete bozuklukları ile ilişkilidir(129). Bilişsel rijidite, OSB’li bireylerde adaptif baş etme ve emosyon regölasyonunu kısıtlar; özellikle belirsizlik, değışiklik, yenilik, kuralların bozulması gibi durumlarda anksiyeteyi oluşturabilir veya sürdürebilir(95,130).

2.2.1.5.5 Fizyolojik korelasyonlar

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar anksiyöz gençlerde veya stresli koşullarda verilen psikofizyolojik yanıtları incelemiştir. Bu alanda kaygıyı değerdendiren az sayıdaki çalışmadan birinin bulguları şu şekildedir; yüksek fonksiyonlu OSB’si olan ve OSB ile birlikte ortaya çıkan anksiyete bozukluğu olan gençlerin, psikososyal stres testinden sonra anksiyetesi olmayan OSB’li gençler ve sağlıklı kontrol örneklemine göre, künt bir kalp hızı ve kortizol yanıtı sergilediğini göstermiştir; künt fizyolojik yanıtlar artan anksiyete belirtileri ile korele bulunmuştur(131). Diğer çalışmalar hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin aşırı aktivitesini yansıtan benzer bulgular bildirmektedir(132). Otonom sistem uyarılması ile ilgili bulgular, ayrıca fizyolojik aktivitenin arttığını göstermektedir, OSB’li çocuklarda sempatik uyarılmada aşırı artma ve parasempatik uyarılmada azalma göstermiştir(133). Deri iletkenlik yanıtlarının OSB grubunda sosyal kaygı ve azalmış OSB şiddetiyle pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır(134).

2.2.1.5.6 Genetik risk

Anksiyete bozuklukları, genetik ve çevrenin etkileşiminden kaynaklanmaktadır(135). Anksiyete bozukluğu olan çocukların yaklaşık %60’ının ebeveyninde anksiyete bozukluğu, anksiyöz ebeveynlerin çocuklarının %80’inde bir anksiyete bozukluğu saptanmıştır(136). Birkaç çalışma OSB’li gençlerde ailedeki duygusal bozukluklar ve anksiyete arasındaki ilişkiyi incelemiştir. En son olarak, Conner ve arkadaşları, birçok genin anksiyete ve OSB riski ile ilişkili olabileceğini göstermiştir(137). Bu bulgu, benzer bir ilişkiyi bildiren önceki verilerle tutarlıdır. Mazefsky ve arkadaşları, maternal fobik kaygı ve hostilitenin OSB’li ergen probandlarda anksiyete riski oluşturduğunu bulmuşlardır(138). Cohen ve Tsiouris, herhangi bir çocuğun doğumundan önce başlamış tekrarlayıcı maternal depresyonun; daha yüksek işlevli OSB’lilerle, artmış davranış problemleriyle ve OSB’li çocuklarda içe atım davranış tarzı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir(139).

2.2.1.5.7 Nörogörüntüleme korelasyonları

OSB'de bazı veriler duygusal yüzlere cevaben artmış amigdala aktivasyonunu göstermektedir, ancak katılımcılarda anksiyeteleri değerlendirilmediğinden, artmış aktivitenin anksiyeteye ikincil olup olmadığını anlamak güçtür(140,141). Kleinhans ve arkadaşları OSB'li yetişkinlere yüz eşleştirme görevi uyguladılar ve anksiyetenin OSB'deki amigdala aktivitesi ile pozitif korelasyon gösterdiğini fakat kontrol grubunda olmadığını bildirdiler(142). Son zamanlarda yapılan bir yapısal beyin görüntüleme çalışmasında, Corbett ve arkadaşları daha küçük sağ amigdala hacminin, daha genç yaşla birlikte artmış sosyal kaygı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir(143). Bu bulgunun tersi olarak Juranek ve arkadaşları, artan toplam ve sağ amigdala hacimlerinin anksiyete ve depresif belirti ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtti(144).

2.2.1.6 OSB’de anksiyetenin tedavisi

Tipik olarak gelişmekte olan çocuklarda, büyük ölçekli çok bölgeli klinik çalışmalar, SSGİ ve BDT kombine tedavisinin anksiyete bozukluğu olan gençler için etkili olduğunu göstermektedir(145). OSB'li gençlerde şu anda anksiyete yönetiminde klinisyenlere rehberlik edecek yerleşik bir klinik yol gösterici bulunmamaktadır(28). Anksiyeteyi tedavi ederken, anksiyete semptomlarını ağırlaştırabilecek herhangi bir psikososyal, bağlamsal ve tıbbi faktörü tanımlamak ve değiştirmek önemlidir. Örneğin, okuldaki desteklerde ani bir değişiklik veya yeni bir davranış eğitimcisi aniden anksiyete semptomlarında artışı tetikleyebilir. Tüm bu çeşitli faktörler ele alındıktan sonra anksiyete belirtileri devam ederse, çocuktaki anksiyetenin ciddiyetine göre farmakolojik müdahalelerin yanı sıra psikososyal faktörler, uygulayıcının uygunluğu ve coğrafi yakınlık da dikkate alınarak, spesifik anksiyete odaklı terapiler de düşünülmelidir(125).

2.2.2 Depresif Bozukluk

2.2.2.1 Depresyon tanımı

DSM-5'te(1) “Depresyon bozuklukları arasında; yıkıcı duygudurum düzensizliği bozukluğu, majör depresyon bozukluğu, süregiden depresyon bozukluğu, aybaşı öncesi disfori bozukluğu, başka bir sağlık durumuna bağlı depresyon bozukluğu, tanımlanmış depresyon bozukluğu ve tanımlanmamış depresyon bozukluğu vardır. Bütün bu bozuklukların ortak özelliği, üzgün, boş ya da çabuk kızan duygudurumun varlığına bedensel ve bilişsel değişikliklerin eşlik etmesi ve bu durumun kişinin işlevsellik yeterliliğini büyük ölçüde

etkilemesidir. Bunları birbirinden ayıran; süre, zamanlama ya da varsayılan nedendir. Majör Depresif Bozukluk, duygulanım, biliş, uyku-yeme-cinsel alan işlevlerinde(nörovegetatif işlevlerde) keskin değişiklikler ve dönemler arasında yatışmalarla giden en az iki hafta süren, ayrı dönemlerle belirlidir, çökkün veya sinirli ruh hali ve/veya anhedoniden en az biri mevcut olmalıdır. Ayrıca 2 haftalık bir süre içinde işlevsellikte bozulmaya ve başlangıçtaki işlev değişikliğine neden olan toplam beş semptom bulunmalıdır. Çocuklarda depresyon, depresif ruh hali veya anhedoni yerine ciddi sinirlilik olarak ortaya çıkabilir.”

2.2.2.2 Depresyonun genel popülasyonda görülme sıklığı

Depresyon gençler arasında oldukça yaygın görülen bir tanıdır ve genel popülasyondaki ergenlerin yaklaşık %12'si depresyondan etkilenmektedir(146). Bir depresyon atağı geçiren gençlerin çoğu ergenlik veya genç erişkinlikteki bir noktada semptomlarında nüks yaşamaktadır(147).

2.2.2.3 OSB’de depresyon sıklığı

Kanner (1943), sendromla ilgili ilk raporlarında OSB’li çocuklarda (örneğin; “Bir an süren depresif durum”) duygudurum belirtilerini tanımlamıştır(11). Bunu takiben bir dizi vaka çalışması devam etmiş olup, son on yılda OSB ile birlikte ortaya çıkan depresyonla alakalı daha sistematik çalışmalar yapılmıştır. Şimdiye kadar OSB ve duygudurum bozukluklarının birlikteliği üzerine yayınlanan çalışmalar, %1.4 ila %70 arasında değişen yaygınlık oranları bildirmiştir(4,6–10,108). Bu geniş aralığı tüm bu çalışmalarda farklı tanı kriterleri, yönlendirilme nedenleri ve yaş aralıkları kullanılması açıklayabilir. OSB ve zihinsel yetmezliği(ZY) olan bireyleri içeren çalışmalar, genellikle bu popülasyonda OSB ile birlikte ortaya çıkan duygudurum bozuklukları oranını biraz daha düşük bildirmektedir(7,9). OSB’li 4.343 çocuk ve ZY’li 1.170 kişiyi içeren psikiyatrik komorbidite tanısının toplumdaki kümülatif prevalansını inceleyen bir çalışmada, katılımcıların %11’inde eşanlı depresyon ve %5.2’sinde bipolar bozukluk saptanmıştır(9). Öte yandan, yüksek fonksiyonlu otizmi (YFO) olan bireyler duygudurum bozukluklarından özellikle etkilenmiş gibi görünmektedir(3,148). Asperger Sendromu tanısı olan 35 hastadan oluşan bir örneklemin %34’ünde duygudurum bozukluğu bildirilmiştir(148).

2.2.2.4 OSB’de depresyon fenomenolojisi

Otistik semptomlar, eş tanıdaki psikiyatrik bozuklukları maskeleyebilir(2–4). Depresif belirtiler (örn. Sosyal geri çekilme ve künt afekt) özellikle araştırılmamışsa, bazı temel otistik

belirtilerle kolayca karışabilir. Depresyonu olan OSB'li bireylerle yapılan vaka çalışması derlemesinde iki bireyin hayatlarında ilk kez ağladığı ve diğer bireylerin apatik ve mutsuz görüldüğü bildirilmiştir(149). Tanısal süreç boyunca klinisyenler, OSB'li hastalarda klinik depresif belirti manifestasyonunun, genel depresif klinik işaretleri(örn. Ağlamada artış, kendine zarar verme, günlük hayatta ilgi kaybı ile aktivite azalması, apati, anhedoni, suçluluk duygusu, düşük benlik saygısı ve tekrarlayıcı ölüm düşüncesi) ihtiva edebileceğini akıllarında tutmak zorundadır(2,10). Anhedoni; tercih edilen ilgi alanlarına olan ilginin azalması, yapılandırılmış faaliyetlere katılmayı reddetmesi veya daha önce motive edici öğelere veya faaliyetlere daha az katılım göstermesi olarak düşünülebilir. Yazarak ya da resimle iletişimin içeriği giderek daha fazla hastalıklı ya da depresif hale gelebilir, örneğin tercih edilen bir konu yerine mezar taşları çizmek gibi(150). Ayrıca depresif semptomları olan diğer hastalarda olduğu gibi, nörovejetatif semptomlar(örn. İştah ve kiloda değişiklikler veya hipersomnia, insomnia veya gece ve gündüzün tersine dönme durumu dahil uyku bozukluğu) mevcut olabilir.

Öte yandan, OSB'lilerde daha belirgin olabilecek bazı olası depresif belirtiler vardır. Bunlar sinirlilik, tekrarlayıcı ve basmakalıp davranışlarda değişiklik veya kompulsif davranışlarda artışı içerebilir(10). Örneğin; klinisyenler, OSB'li bireylerde tekrarlayıcı ve basmakalıp davranışlarda görülebilecek geçici bir azalmada otistik semptomlarda düzelme düşünülebileceği gibi, depresif semptomların bir tezahürü olabileceğini de düşünmelidir(111,151). OSB ile birlikte ortaya çıkan bir depresyonun başlama yaşı, ağırlıklı olarak ergenlik öncesi ve ergenlik civarındadır; yaşla birlikte artış gösterir çünkü bu geçiş döneminde hastalar kendi sosyal becerilerinin daha fazla farkında olmaya başlarlar(2,10). OSB'li bireylere özgü depresyonun bir başka klinik semptomu, bu klinik popülasyonda yaşam süresi boyunca sıklıkla görülen gerilemedir. Özellikle düşük işlevselliği olan otizmlili bireylerde görülen dil kaybı, sosyal geri çekilme, göz teması kaybı, huysuzluk, öfke nöbetleri, ürkeklik, obsesiflik, stereotipiler, hiperaktivite ve bazen de kendine zarar verme davranışları ile karakterize edilebilir(10). Psikotik veya potansiyel olarak psikotik sayılabilecek belirtiler de depresyonun başlangıcını haber verebilir. Psikotik belirtiler varsa, depresyon veya primer psikotik hastalık bağlamında iletişim zorlukları gösterebilirler(150).

2.2.2.5 OSB'de depresyon için risk ve koruyucu faktörler

İkinci derece akrabalar da dahil olmak üzere ailede depresyon öyküsü varlığı, OSB'de depresyon riskini artırmaktadır(ailede OSB öyküsü olmasa bile)(152). Ayrıca, eşlik eden

depresyon sıklıkla önemli kayıplar, bakımverende veya aktivitelerinde değişiklik olması dahil olmak üzere büyük bir olumsuz yaşam olayı ile ilişkili olabilir(10,153).

OSB'de depresyon gelişiminde IQ'nun rolü aktif bir inceleme alanıdır. Yüksek işlevselliği olan OSB'li bireylerin, muhtemel sosyal farkındalık konusunda daha iyi olması ve akranlarına uyum sağlama beklentileri nedeniyle, düşük işlevli OSB'lilere göre depresif bozukluklara karşı daha incinebilir oldukları varsayılmaktadır(150). Buna ek olarak, yüksek işlevselliği olan çocukların, düşük işlevselliği olanlara ve tipik olarak gelişim gösterenlere göre daha düşük benlik saygısına sahip oldukları bildirilmiştir(154). Düşük işlevselliği olan OSB'li yetişkinlerin depresyonunun, yüksek işlevselliği olan yaşlılarından daha az tanınması muhtemel görünmektedir. Yüksek işlevli OSB'li bireylerin, depresyona karşı aslında düşük işlevli yaşlılarından ne kadar daha savunmasız oldukları açık değildir çünkü verbal becerileri ve farkındalığı daha fazla olan yüksek işlevli OSB'deki depresyon daha kolay tanınabilir. Düşük işlevli bireyler depresif belirtileri kendi kendine bildiremezler ve tipik depresif belirtiler göstermek yerine artmış kendine zarar verme veya agresif veya yıkıcı davranışlarda bulunma veya depresyon dönemlerinde artan sosyal çekilme veya rijidite gözlemlenebilir(155). Bu tür dışa vurum davranışları, içe atım semptomlarını gölgede bırakabilir(156).

Daha büyük zihin kuramı zorlukları yaşayan bireylerin(özellikle kendinin ve başkalarının zihinsel durumlarını takdir etme, anlama ve tahmin etmekte zorluk çeken bireyler), zihin kuramı daha iyi olan bireylere göre daha fazla sosyal red ve depresif belirtiler yaşayabileceği varsayılmıştır(157). Özel olarak zihin kuramı puanı ve depresif belirtileri inceleyen bir çalışmada, ikisi arasında korelasyon bulunamamıştır; ancak bu bulgu, kişinin kendi üzüntü duygularını tanıma ve ifade etme güçlüğüne daha fazla yansıtılmaktadır(158).

Kişinin kendini bozuk olarak ve sosyal desteğini azalmış olarak algılaması, daha fazla ruminasyon ve artmış depresif belirtilerle ilişkilidir(159). Ruminasyon, OSB'de görülen tekrarlayıcı davranışlarla yakından ilişkilidir(özellikle de aynılıkta ısrar konusunda), bu durum gösterir ki; bireyler ilgi alanlarına, ritüellerine ve rutinlere ek olarak psikolojik substratlarına saplanıp kalabilirler. Benzer şekilde, tipik olarak gelişmekte olan yetişkinlerde ruminasyonun majör depresif atakların sayısını ve süresini prospektif olarak yordadığı bulunmuştur(160).

Bir sorunu çözmek için sosyal destek arama veya başkalarıyla birlikte çalışma gibi adaptif başa çıkma stratejileri kullanan OSB'li erkeklerde, daha az depresyon belirtisi

bildirilirken; eyleme vurma gibi adaptif olmayan teknikler kullananlarda daha fazla depresyon belirtisi bildirilir. İlginç bir şekilde; bilişsel yeniden yapılandırma, dikkat dağıtma ve göz ardı etme gibi kaçınan başa çıkma stilleri kullanan OSB'li gençler, daha düşük depresyon belirtileri bildirmişlerdir, bu özel stillerin koruyucu olabileceğini düşündürmektedir(161).

2.2.2.6 Tedavi

OSB'li gençlerde depresyon tedavisinin etkinliği ve güvenliğini incelemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır, çünkü bu alanda yeterli mevcut kanı yoktur ve tedavi kararlarının çoğu, tipik gelişimi olan depresif gençlerde yapılan araştırmalardan yola çıkılarak verilmiştir(150).

2.2.3 Obsesif Kompulsif Bozukluk

2.2.3.1 Obsesif kompulsif bozukluk tanımı

DSM-5'te obsesif kompulsif bozukluk(OKB), anksiyete bozukluklarından çıkarılmış ve obsesif kompulsif ve ilişkili bozukluklar başlığı altında beden algısı bozukluğu, trikotillomani, deri yolma bozukluğu ve biriktirme bozukluğu ile birlikte yer almıştır. “OKB, obsesyonların veya kompülsiyonların varlığı ile tanımlanır. Obsesyonlar girici(intrusive) ve istenmeyen şekilde yaşanan tekrarlayıcı ve sürekli düşünceler, dürtüler ya da imgelerdir. Kompülsiyonlar ise, bir kişinin, bir obsesyona karşılık ya da katı şekilde uygulanması gereken kurallara uygun olarak yerine getirmeye mecbur hissettiği tekrarlayıcı davranışlar veya zihinsel uğraşılardır.

Gelişimsel normal uğraşılardan ve törensi davranışlardan(ritüellerden), gelişimsel dönemlere uygun olmanın ötesinde aşırı ve süregelen olmaları ile farklılaşmaktadır. Rahatsızlık düzeyinde olmayan belirtilerin varlığı ile bir klinik bozukluğu ayırt etmek için kişinin sıkıntı düzeyini ve işlevsellikteki bozulmayı içeren bir takım etkenlerin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Obsesyonların ve kompülsiyonların özgün içeriği kişiler arasında değişmekle beraber temizlik(kirlilik obsesyonları ve temizlenme kompülsiyonları); simetri(simetri obsesyonları ve tekrarlama, düzenleme, sayma kompülsiyonları); yasak veya tabu düşünceler(ör. Agresif, cinsel ve dini obsesyonlar ve ilişkili kompülsiyonlar); ve zarar verme(ör. Kendine veya başkalarına zarar verme korkuları ve ilişkili kontrol etme kompülsiyonları) dahil olmak üzere belirli belirti boyutları OKB'de ortak(1). ”

2.2.3.2 Genel popülasyonda obsesif kompulsif bozukluk görülme sıklığı

Çocukların ve ergenlerin genel popülasyonunda OKB prevalansının %2 ila %4 arasında olduğu tahmin edilmektedir ve çoğu çalışma bu aralığın alt ucuna doğru uzanmaktadır(162). OKB'nin bimodal yaş dağılımı olduğu düşünülmektedir, ilk zirveyi 11 yaşında ve ikinci zirveyi genellikle erken yetişkinlikte yaptığı gözlenmiştir(163).

2.2.3.3 OSB'de obsesif kompulsif bozukluk sıklığı

OSB'li çocuklarda OKB yaygınlığına ilişkin çalışmalar % 2.6 ila % 37.2 arasında çarpıcı bir tahmin aralığı sunmaktadır(14). Bu geniş tahmin yelpazesi; metodolojik farklılıklar, OSB şiddeti, örneklem büyüklüğünün farklılığından kaynaklanmaktadır. van Steensel ve arkadaşları (2011) OSB'li çocuklarda OKB prevalansını %12,5 olarak bulmuştur(14). Bu tahmin, genel çocuk popülasyonundaki OKB prevalansından açıkça daha yüksektir, ancak OSB'li çocuklarda OSB ile birlikte ortaya çıkan DEHB veya diğer anksiyete bozukluklarının tahmini prevalansından da önemli ölçüde daha düşüktür(4).

2.2.3.4 OSB'de obsesif kompulsif bozukluk fenomenolojisi

2.2.3.4.1 Obsesif kompulsif bozuklukta tekrarlayıcı davranışlar

Çocuklarda sık rastlanan obsesyonlar; kontaminasyon, kendine veya aile üyelerine zarar verme ve simetri gibi alanlarda; sık görülen kompülsiyonlar da el yıkama, diğer temizlik ritüelleri, karmaşık patternde dokunma ve bir doğru boyunca ileri geri hareket etme gibi rutin aktiviteleri tekrarlama şeklindedir. OKB'li çocuklar genellikle endişelerini rahatsız edici, öngörülemez, hoş olmayan ve istenmeyen olarak tanımlarlar. Kompülsiyonlar çocuğun yapmak zorunda hissettiği, karşı koymaya çalışsa bile başarılı olmakta zorlandığı, istenmeyen davranışlardır. Çocuk, bir aile üyesine zarar vermemek için eğilme ve yere üç kez dokunma gibi bir motor sekansını tekrarlama ihtiyacını tanımlayabilir. Küçük çocuklar, aile üyesini korumak için davranışın alakasız olduğunu söyleyemeyebilir. Buna karşılık ergenler, kompülsiyonun algıladığı tehditle alakasız olduğunu ve muhtemelen etkisiz olduğunu açıkça belirtebilirler ancak ritüeli “Her ihtimale karşı” yerine getireceklerdir. Davranışın gereksiz olduğunun farkında olsa bile, ritüeli gerçekleştirmenin iç rahatsızlık ile güreşmekten daha kolay olduğunu bildirebilirler, tekrarlayıcı davranışı güçlendiren de kaygıdaki bu azalmadır(162,164).

2.2.3.4.2 OSB’de tekrarlayıcı davranışlar

OSB’li çocuklarda tekrarlayıcı ve kısıtlı davranışlar(TKD) tip ve şiddete göre değişkenlik gösterir. TKD; el çırpma, dönme, sallanma, parmaklarını gözleri hizasında titretme ve tekrarlayıcı kendine zarar verme gibi basmakalıp davranışları içerir. Tekrarlayıcı davranışlar; filmlerden cümleleri tekrarlamak, aynı video bölümünü tekrar tekrar izlemek, oyuncakları sıralamak ve günlük yaşamda rutinlerini (ör. yeme, giyinme veya yatağa hazır hale gelme) takip etmekte ısrar etmek gibi daha karmaşık davranışları da içerebilir(165–167). Sınırlı ilgi alanları; vantilatörleri, araba modelleri, tren tarifelerini veya tarihi gerçekleri ve şekilleri içerebilir(168). Bu kısıtlı alanlar, obsesyonun sözlük tanımını karşılayabilir ancak OKB'deki istenmeyen ve rahatsız edici düşüncelerle aynı değildir. TKD’leri 43 maddelik Revize Edilmiş Tekrarlayıcı Davranış Ölçeği faktör analizi beş faktöre ayırmıştır: stereotipik davranış, kendine zarar verme davranışı (deri yolma, kendini ısırma), kompulsif davranış (nesneleri sıralama ve düzenleme, sayma, dokunma), ritüelistik /aynılık davranışı (yemek yeme veya uyumak için belirli bir düzende ısrar etmek, mobilya veya nesnelerin düzenlenmesinde ısrar etmek) ve kısıtlı ilgiler(165,167).

OKB’si olan çocuklardaki obsesif kompulsif semptomların aksine, tekrarlayıcı davranışlar OSB’li çocuklar için sıkıntıya neden olmayabilir. OSB’li çocuklarda TKD’lerin amacı her zaman açık olmasa da, birçok çocuğun bu davranışları gerçekleştirmek için güçlü bir güdüsü olduğu görülmektedir(166). Bazı çocuklarda, endişe veya heyecan dönemlerinde el çırpma gibi tekrarlayıcı davranışlar artabilir(169). Tekrarlayıcı sallanma, yüksek uyarılma seviyelerini azaltmak veya kendi kendini yatıştırmanın bir formu olarak kullanılabilir. OSB’li çocuklar, tekrarlayıcı davranışlar sırasında sıkıntılı olmasalar da; tekrarlayıcı davranışlar kesintiye uğratıldığında sıkıntı ve stres yaşarlar(170).

2.2.3.4.3 OSB’de OKB görünümü

OSB’li çocuklarda çeşitlilik gösteren bilişsel işlevsellik ve dil becerileri göz önüne alındığında, OSB’nin tekrarlayıcı davranışları ile OKB arasında ayırım yapmak zordur. OSB’li bazı çocuklar neden tekrarlayıcı davranışlar sergilediklerini bildirebilirler ancak verbal olmayanlar için bu mümkün değildir. Bununla birlikte, verbal çocuklar bile obsesyon (örn. zarar verme konusunda endişe) ve kompülsiyon(zararı azaltmak için karmaşık dokunma davranışı) arasındaki bağlantıyı tanımlayamayabilirler. Bu nedenle, klinisyenlerin gözlemlenebilir davranışlara odaklanması gerekebilir(166,167).

OSB'li çoğu çocuk için tekrarlayıcı davranışlar, OKB'nin kompülsiyonları ile aynı değildir (bakınız Tablo 2). OSB'li çocuklar tekrarlayıcı davranışlardan rahatsız olmayabilir. Gerçekten de, çocuğun tekrarlayıcı davranışının engellemesi durumunda, protesto ve yıkıcı davranışlar ortaya çıkabilir. OSB'li çocuklardaki kısıtlı ilgi alanları ile olan meşguliyetler, OKB'si olan çocuklardaki rahatsız edici ve istenmeyen obsesyonel düşüncelerle aynı değildir(19).

Bazı boyutsal ve alt tipli çalışmalar; OSB ve OKB tanısı olan gençlerin, OKB'li nörotipik gençlere göre daha fazla sayıda biriktirme obsesyonları ve düzenleme, biriktirme ve tekrarlama kompülsiyonları yaşadıklarını öne sürerken; diğer çalışmalar az sayıda fenomenolojik farklılık bulmuştur(171,172). Bu tutarsız bulgular; bu popülasyonda, kompülsiyonları tekrarlayıcı davranışlardan ve kısıtlı ilgi alanlarından ayırmanın doğasında var olan zorlukları yansıtmaktadır(115).

Tablo 2. OSB ve OKB'de tekrarlayıcı davranışlar, obsesyonlar ve aşırı uğraşlar(19)

Tanı	Davranışlar	Obsesyonlar/aşırı uğraşlar	Bozulma/ sıkıntı
OSB	Çırpma, sallama, nesneleri çevirme, aynı videoyu izleme, nesneleri sıralama	Ventilatörler, klimalar; itfaiyeci ve itfaiye aracı, rutinlerinde ısrar (köşeden sağa dönülecek)	Zaman kaybeder, günlük yaşamı ve sosyal etkileşimi etkiler, yapıcı faaliyetleri engeller, davranış kesintiye uğrarsa üzüldür (magneti nasıl buzdolabı çekiyorsa, OSB'li çocuk da tutkulu bir şekilde bu davranışı arzular, yapınca mutlu yapmayınca mutsuz)
OKB	Yıkama, kontrol etme, tekrarlayıcı dokunma veya zarar vermeyi önlemek için rutin davranışı tekrarlama, sıralama ve düzenleme, kontaminasyon endişeleri	Kirlilik, kendine veya başkasına zarar verme, simetri	Zaman kaybeder, günlük yaşama ve sosyal etkileşime müdahale eder, kaçınmaya yol açar. İstenmeyen düşünceler kaygıya neden olur, tekrarlayıcı davranışlar ↓ (bunu yapmak zorundadır, yapsa da mutsuz yapmasa da)

2.2.3.5 Tedavi

OKB ve OSB tanısı olan bireylerde SSGİ kullanımı ile ilgili araştırmalar yoktur ve OSB'li bireylerin dürtüsellik, uykusuzluk ve genel olarak hiperaktivite dahil olmak üzere SSGİ'lerin davranışsal aktivasyon yan etkilerine karşı özellikle incinebilir olduğuna dair bazı kanıtlar vardır(27). Bununla birlikte, OSB'li çocuklarda tekrarlayıcı davranışı azaltmak için yapılan iki ayrı büyük ölçekli çalışmada, OKB olan çocuk ve ergenlerde SSGİ'ye karşı

gösterilen yararlarla karşılaştırıldığında, SSGİ'lerin OSB'li çocuk ve ergenlerde başarısız olması OKB'ye göre OSB'de tekrarlayıcı davranış için altta yatan nörobiyolojik farklılıkları ima etmektedir(19).

2.3 ANTİDEPRESANLAR

2.3.1 Antidepresanlar hakkında genel bilgi

İmipramin ile başlayarak, depresyon semptomlarını hafifletmek için 1950'lerin sonlarından itibaren trisiklik ilaçlar geliştirilmiştir. Beyin hücrelerinde serotonini ve noradrenalinini arttırmak için tasarlanmıştır. Trisiklik ilaçlar ilk olarak 1960'ların başlarında depresyon için çocuklara ve ergenlere reçete edildi, ancak daha çok enürezis tedavisi için kullanıldı(173). SSGİ'ler ilk olarak 1980'lerin sonlarında piyasaya sürüldü ve yetişkin psikiyatrik bozukluklarda etkinliğini gösteren çalışmalardan(20) ve çocuk depresyonunda trisiklik antidepresanların(TCA) etkisizliğini gösteren çalışmalardan sonra çocuklarda giderek daha fazla kullanıldı(173).

Pediyatrik depresif bozukluklar, anksiyete ve obsesif kompulsif bozukluk(OKB) tedavisinde SSGİ'lerin etkinliği randomize kontrollü çalışmalarla(RKÇ) gösterilmiştir(21–23). SSGİ'ler presinaptik nöral membrandaki serotonin transport proteinlerini seçici olarak bloke ederek etki ederler. SSGİ ilaçlarının çocuklara ve ergenlere herhangi bir endikasyon için reçete edilmesi, 2003 ve 2004'te İlaçlarda Güvenlik Komitesi(İngiltere) ve Gıda ve İlaç İdaresi(ABD) tarafından bu ilaçlarla ilişkili riskli intihar davranışları sebebiyle güvenlik uyarıları yayınladığından beri kısıtlanmıştır(174). Çocuklar için endikasyonlar ve reçetelere göre, ülkeler arasında farklılıklar vardır. Gıda ve İlaç İdaresi (FDA); OKB tedavisi için altı yaş ve üstü çocuklarda sertralini, yedi yaş ve üstü çocuklarda fluoksetini ve sekiz yaş ve üstü çocuklarda fluvoksamini onaylamıştır (pazarlanmasına izin vermiştir). FDA, sekiz yaş ve üstü çocuklarda fluoksetin ve 12 ila 17 yaş arası ergenlerde essitalopram'ı depresyon tedavisi için onaylamıştır. İngiltere'de, İnsan İlaçları Komisyonu (eski adıyla İlaç Güvenliği Komitesi), çocuklarda ve ergenlerde depresyonun tedavisi için fluoksetin dışındaki tüm antidepresanları kontrendike kabul etmektedir. Avustralya'da fluvoksamine, sekiz yaş ve üstü çocuklarda spesifik bir OKB belirtisi için verilirken, reçete yazanların 18 yaşın altındaki çocuklar için diğer SSGİ'leri reçetelerken dikkat etmeleri istenmektedir.

SSGİ ilaçlarının etkinliği ile güvenilirliği, kontrollü çok merkezli çalışmalar tarafından desteklenmekte olup, farmakokinetik ve farmakodinamik gelişimsel farklılıklar dikkate

alındığında, çocuk ergenlerde SSGİ'ye verilen cevaplar, erişkinlerden farklılık gösterir(24). Ek olarak antidepresan tedavi ile meydana gelen yan etkiler yaş gruplarına göre belirli farklılıklar göstermektedir(175).

2.3.1.1 Psikiyatrik olmayan yan etkiler

SSGİ'lere bağlı oluşan yan etkilerin baskın olarak fiziksel yan etkilerden oluştuğu görülmüştür. Bulantı, kusma, baş ağrısı, karın ağrısı, sedasyon ile uykusuzluk en sık gözlenen fiziksel yan etkilerdendir. Depresif bozukluğu olan tipik gelişim gösteren ergenlere verilen SSGİ tedavisi sonucunda %60'ının tedavi kullanımı sırasında ilaca bağlı yan etki yaşadığı bildirilmiştir(176).

2.3.1.2 Psikiyatrik yan etkiler

Aktivasyon sendromu adıyla tanımlanmış davranışsal belirtiler; hiperaktivite, dürtüsellik, uykusuzluk, irritabilite, ile disinhibisyon olarak gözlemlenir(177). Aktivasyon sendromu ile öfori, grandiyozite, hiperseksüalitenin eşlik ettiği duygudurum ve davranış değişikliklerini içeren mani tablosundan ayrımının yapılması çok önemlidir(178). Aktivasyon sendromunun yaygınlığı, hastaların bazı alt gruplarında fazladır. Yaş gruplarına göre SSGİ ilişkili yan etkilerin değerlendirildiği bir derlemede; çocuklarda, ergenlere kıyasla davranışsal aktivasyonun daha fazla görüldüğü ve ZY, OSB, Tourette ve panik bozukluğuna sahip olan çocuk ergenlerde davranışsal aktivasyon görülme oranının yüksek saptandığı (%20'den fazla) bildirilmiştir(175).

Özellikle SSGİ'nin genetik yatkınlığı olan bireylerde manik spektrum belirtileri üzerine tetikleyici olduğu bilinmektedir. Antidepresanlarla bağlantılı manik kayma oranı % 5,4 olup, özellikle ergenler yatkınlık gösterir.(179)

Suisidaliteyi SSGİ tedavisinin nasıl etkilediğine bakan genç örneklemde FDA tarafından yayınlanmış plasebo kontrollü araştırmanın sonucunda, riskin hafif derecede artmış olduğu bulunmuştur. Bir metaanaliz çalışmasında, SSGİ ile intiharın anlamlı bir istatistiksel ilişkisi olmamasına rağmen, SSGİ'nin intihar davranışında veya düşüncesinde plaseboyla kıyaslandığında 2 kat artışa yol açtığı saptanmıştır(180). Fakat son dönemlerde yapılan çalışmalar, antidepresan ilaçların, pediatrik yaş grubu hastalarda intihara meyli artırmadığını bunun yanında çocuk depresyonu tedavisinde etkin olabileceğini bildirmişlerdir(181,182).

Amotivasyonel sendrom; uzun vadeli planlar kurup yürütme kapasitesinde düşme, engellenmeyle başa çıkmada zorluk ve motivasyon eksikliğiyle karakterize klinik tablodur, çocuk ve ergenlerde yaygın karşılaşılan yan etkilerden değildir(183).

2.3.2 Antidepresanların OSB’de kullanım alanları

Antidepresanlar 2000’li yılların başlarında OSB tedavisi için en hızlı büyüyen terapötik sınıf ve en sık reçete edilen ilaçlar olsa da(184,185), nöroleptikler ve hatta stimülanlar(186) daha sık reçete ediliyor. Yayınlanan raporlar, OSB’li çocukların ve ergenlerin yarısından fazlasına ilaç tedavisi verildiğini, %21 ila %32’sinin etkinliklerine ilişkin kesin kanıtlar olmamasına rağmen SSGİ aldığını göstermektedir(185,187).

Cochrane derlemesinde(2013) OSB’liler için 4 SSGİ’nin(fluoksetin, fluvoksamin, fenfluramin ve sitalopram) etkinliğinin incelendiği, toplam 320 katılımcı içeren dokuz randomize klinik çalışma değerlendirildi ve beş çalışma sadece çocukları, dört çalışma sadece yetişkinleri içeriyordu. Bir çalışma 149 çocuktan oluşuyordu, ancak diğerleri çok daha küçük örnekleme sahipti. Çocuklardan oluşan çalışmalarda SSGİ’ler OSB’nin çekirdek belirtisi ve TKD’ler için verilmişti, derlemeye alınacak kriterde OSB ile birliktelik gösteren anksiyete, depresyon ve OKB tedavisi için SSGİ verilmiş çalışma yoktu. Sertralin, paroksetin veya essitalopramı değerlendiren bir çalışma bulunamadı. Yazarlar sonuç olarak çocuklarda otizmi tedavi etmek için SSGİ’lerin kullanımını destekleyen hiçbir kanıt olmadığını, otizmlili yetişkinlerde SSGİ’lerin etkinliğini gösteren henüz yeterince sağlam olmayan sınırlı kanıt olduğunu, SSGİ ile tedavinin yan etkilere neden olabileceğini, yetişkinlerde veya çocuklarda obsesif kompulsif bozukluk ve depresyon, yetişkinlerde anksiyete gibi otizmle birlikte ortaya çıkabilecek yerleşik klinik endikasyonlar için SSGİ’lerin kullanımına ilişkin kararların, duruma göre yapılması gerektiğini bildirmişlerdir(29).

SSGİ’ler nörotipik gençlerde anksiyete için kullanılan etkili bir farmakolojik tedavi olmasına rağmen(145), OSB’li çocuklarda ve ergenlerde kullanımını inceleyen araştırmalar sınırlıdır ve heterojen örneklem ve zayıf metodolojik çalışmaları içermektedir(örn., randomize olmayan ve kontrol grubu olmayan açık uçlu, belirsiz semptom seviyelerini hedefleyen, retrospektif dosya incelemeleri)(125). Genel olarak, OSB’li gençlerde anksiyete tedavisi için sınırlı etkinlik ve yüksek olumsuz yan etki oranlarına sahip olan farmakolojik ajanların kullanımı için çok az destek vardır veya hiç yoktur. Bazı küçük ölçekli çalışmalar, anksiyete semptomlarını azaltmada, sitalopramın bir miktar(az) etkinlik gösterdiğini öne sürmüşlerdir(188,189), ancak büyük kontrollü bir çalışmada sitalopramın tekrarlayıcı

davranışlarda azalma yapmadığı bulunmuştur(27). Martin, Koenig, Anderson and Scahill(190) tarafından yapılan bir çalışmada anksiyete belirtileri için fluvoksamin kullanımının düzelme sağlamadığı bulunmasına rağmen, fluoksetin üzerinde yapılan bir çalışma tekrarlayıcı davranışlarda bir miktar düzelme bulmuştur(32). Cochrane incelemesi(2010), OSB'li gençlerde SSGİ'lerin kullanımını destekleyen mevcut bir kanıt olmadığına ve SSGİ kullanımının yüksek oranda davranışsal aktivasyon, insomni ve akatizi(189,190) gibi olumsuz yan etkiler yaptığına karar vermiştir(191). Bu alandaki mevcut literatüre dayanarak OSB'li gençlerde anksiyete bozukluğu teşhisi ve tedavisi için rehberler; anksiyeteyi tedavi etmek için ilaçların dikkatli bir şekilde reçete edilmesini, vaka özelinde değerlendirmenin yapılmasını, yavaş titrasyon gerektiğini önermektedir(192). Thorkelson ve arkadaşlarının(2019) yaptığı retrospektif dosya taramasına dayanan bir çalışmada, anksiyete bozukluğu olan OSB'lilerden oluşan SSGİ monoterapisi alan, 29 kişilik örneklemden oluşan gruba 12 ay boyunca takip etmişlerdir; bulgular %55'inde tedavi ile önemli iyileşmeler kaydedildiğini göstermiştir ve yan etki oranları literatürden daha az saptanmıştır(17).

SSGİ'lerin OSB'de anksiyete bozukluğu tedavisinde etkinliğini belirlemede yaşanan güçlüğü bir kısmı da; çalışmaların sosyal iletişim, TKD, sinirlilik ve hiperaktivite dahil olmak üzere çok çeşitli davranış hedefleri üzerindeki etkisini araştırmasıdır. OSB'de SSGİ'lerin kullanımını destekleyen erken dönem hipotezler, OSB'deki serotonin disfonksiyonu nedeniyle bu ilaçların OSB'nin temel semptomlarına (örn.sosyal iletişim) iyi geleceği ve TKD'leri azaltacağı yönündeydi(31) çünkü TKD'ler, OKB'de bulunan ve sıklıkla SSGİ'lere yanıt veren semptomları “Hatırlatmakta” idi. Ancak çalışmalar SSGİ'lerin OSB'li gençlerde temel sosyal güçlükleri iyileştirmek için katkıda bulunmadığını; TKD'ler üzerindeki etkisi ile ilgili de karışık sonuçları olduğunu bildirmiştir(193).

Trisiklik bir antidepresan olan klomipramin ile yapılan kör bir kontrollü çalışmada, hem plasebo hem de desipramine (güçlü bir norepinefrin geri alım inhibitörü) kıyasla kompulsif davranışlar ve öfke ile birlikte genel otistik semptomlarda iyileşme olduğu bildirilmiştir, bir katılımcıda QTc aralığı (0.45 s) uzama saptanmıştır(194). Bununla birlikte, çocuklarda yapılan açık etiketli çalışmaların birinde, klomipramin ile görülen yan etkiler arasında kateterizasyon gerektiren üriner retansiyon, kabızlık, uyuşukluk ve artan saldırganlık ve sinirlilik saptandı(195).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMA MERKEZİ VE ÖRNEKLEM

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniklerinde, değerlendiren poliklinik hekimi tarafından geçmişte antidepresan tedavisi almış ya da halen almakta olan, tanısal görüşmesi tam olarak yapılmış, düzenli takipleri olan gönüllü 18 yaş altı OSB'li çocuk ve ergenler dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınması planlanan olgular, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı arşivindeki dosyaları taranarak belirlenmiştir. 2014 Mart- 2019 Mart tarihleri arasında kliniğe başvuran, geçmişte duygusal ve davranışsal sorunları sebebiyle antidepresan tedavisi almış ya da halen almakta olan, tanısal görüşmesi tam olarak yapılmış, düzenli takipleri olan çalışmaya dahil edilecek gönüllü 18 yaş altı OSB'li çocuk ve ergen olguların dosyaları taranmıştır. Olgulara dosyada kayıtlı telefon numaralarından ulaşılarak çalışmaya davet edilmiştir. Gönüllü olan ve çalışmaya uygun kriterleri karşılayan 42 hasta ve ebeveyni dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve ebeveynlerine çalışmanın amacı ve kapsamı hakkında sözel olarak açıklama yapılarak önce sözel onam alınmış, sonrasında bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılmıştır.

Araştırma kesitsel tipte, tanımlayıcı ve geriye dönük özellikleri olan bir araştırmadır.

Araştırma ile ilgili gerekli etik kurul onayı İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından alınmıştır. (Etik Kurul No: 2019/372)

3.2 ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME ÖLÇÜTLERİ

- Kliniğe başvuran ve DSM-5 kriterlerine göre OSB ya da DSM-4 kriterlerine göre yaygın gelişimsel bozukluk tanısı alan,
- Duygusal ya da davranışsal problemler nedeniyle antidepresan kullanmış olan,
- Psikiyatrik ölçme, değerlendirme ve klinik takipleri düzenli bir şekilde yapılmış olan,
- Çalışmaya katılmayı kabul eden,
- 18 yaş altı çocuk ve ergenler dahil edilecektir.

3.3 ARAŞTIRMADAN DIŞLAMA ÖLÇÜTLERİ

- DSM-5 kriterlerine göre OSB ya da DSM-4 kriterlerine göre yaygın gelişimsel bozukluk tanısı almayan,
- Ailenin veya çocuğun çalışmaya gönüllü olmaması

3.4 UYGULAMA

Araştırma örneklem grubu olarak İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğinden 2014 Mart- 2019 Mart yılları arasında takip edilen, poliklinik hekimi tarafından tanısal görüşmelerinin tamamlamasının ardından, antidepresan tedavisi başlanan, halen antidepresan tedavisi kullanmakta olan ya da geçmişte kullanmış olan ve düzenli takipleri yapılan 18 yaş altı 42 OSB'li çocuk ve ergen çalışmaya dahil edilmiştir. Dahil edilen tüm olguların dosya arşivi taranarak dosyalarında kayıtlı olan telefon numaralarından ulaşılarak çalışmaya davet edilmişlerdir. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan ve yukarıda belirtilen kriterleri karşılayan bütün olgularla yüz yüze görüşme yapılmış olup, sosyodemografik değişkenler belirlenmiştir. Araştırma sürecinde antidepresan tedavisi sonrası ilk üç ayda ilacın etkinliği ve gelişen yan etkiler klinikte yaygın olarak kullanılan ve hastaların dosyasında olan hastalık şiddeti ölçeği ve yan etki tarama listesi ile taranmış olup ihtiyaç duyulduğunda geriye dönük bu etki ve yan etkilere ilişkin bilgiler hasta ve aileden alınmıştır.

3.5 GEREÇLER

3.5.1 Sosyodemografik Veri Formu:

Bu çalışma için araştırmacıların kendileri tarafından oluşturulmuştur. Sosyodemografik veri formunda çalışmaya alınan çocukların adı, soyadı, cinsiyeti, yaşı, telefon bilgileri, kardeş sayısı, kiminle yaşadığı, herhangi bir eğitime devam edip etmediği, anne ve babasının çalışma durumları ve eğitim seviyesi, ailede tıbbi ve psikiyatrik rahatsızlık olup olmadığı, aile gelir durumu, akraba evliliği olup olmadığı, anne ve babasının birlikte yaşayıp yaşamadıkları, konuşma, özbakım becerisi, OSB şiddeti derecesi, dil bozukluğu, zihinsel yetmezlik, katatoni ve regresyon öyküsü olup olmadığı, eşlik eden tıbbi hastalık veya psikiyatrik hastalık varlığı sorgulanmış olup, varsa bunla alakalı ilaç kullanıp kullanmadığı incelenmiştir, kullanılan ilaçlar arasında farmakokinetik etkileşim olup olmadığı sorgulanmıştır.

3.5.2 Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ/CARS)

Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği Schopler ve arkadaşları(196) tarafından otizmi olan çocukların diğer gelişimsel bozukluğu olan çocuklardan ayırt etmek amacı ile geliştirilmiş olup, 2 yaş ve üzeri olgularda uygulanabilen bir ölçektir. Bu ölçek, aileden ve çocuğu tanıyan diğer kişilerle görüşme yapılması ve çocuğun gözlemlenmesi ile elde edilen bilgiler temel alınarak doldurulur. ÇODÖ'de yer alan maddeler kişilerle ilişki, taklit, duygusal

tepkiler, vücutun kullanımı, değişikliklere tepki, görsel tepkiler, dinleme tepkileri, tat koku ve dokunmanın kullanımı, korku-sinirlilik, sözel ve sözel olmayan iletişim, zihinsel etkinlikler ile çocuğa ilişkin genel izlenimler başlıkları altında toplanmaktadır. Toplamda 15 maddeden oluşan ölçek, her madde için 1 puanı normal, 4 puanı çok anormal derecede şiddeti belirtmekle birlikte yarımsar puanlık bir derecelendirme imkânı sunar. 30 puan ve üzerindeki puanlar OSB’li çocukları tanımlar ve 30-37,5 puan aralığı hafif-orta şiddet, 38-60 puan aralığı ise ağır şiddetteki otizmliliği niteler. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması İncekaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır(197).

3.5.3 Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5 – Türkçe (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T/ K-SADS)

Çocuk ve ergenlerdeki psikiyatrik belirtilerin değerlendirilip uygun tanıya ulaşma amacıyla kullanılan yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesidir. İlk Chambers ve arkadaşlarının(1985) hazırladığı Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi, Kaufman ve arkadaşları tarafından DSM III ve DSM IV tanı kriterlerine göre ‘‘Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli’’olarak düzenlenmiştir(198,199). DSM-5 tanı ölçütlerine göre güncellenmiş son versiyonu ise Ünal ve arkadaşları tarafından çalışılarak Türkçe geçerlilik ve güvenirlik uyarlaması yapılmıştır(200).

ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T’nin ilk kısmında yapılandırılmamış başlangıç görüşmesi ile çocuğun sosyodemografik özellikleri, gelişim hikayesi, yakınmaları, genel olarak günlük yaşamdaki işlevselliği ve sağlık durumu hakkında bilgi edinilir. İkinci kısımda, tarama soruları ile geçmişte ve şimdi olan psikiyatrik belirtiler saptanır. Üçüncü kısımda ise çocuk ve aileden alınan bilgiler ve klinisyenin gözlemi doğrultusunda duygulanım bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, davranış bozuklukları ve madde kötüye kullanımı ve diğer bozukluklar açısından tamamlayıcı kontrol listesi sorgulanmaktadır. Yaptığımız bu çalışmada hasta dosyalarında anksiyete bozukluğu, depresyon ve OKB’nin taranmış olması, en az birinin varlığına bağlı antidepresan başlanmış veya halihazırda kullanıyor olması hastanın çalışmaya dahil edilmesi için yeterli idi.

3.5.4 Klinik Genel İzlem Ölçeği (KGI, CGI; Clinical Global Impression Scale):

Klinik çalışmalarda hastaların izlem sırasındaki olumlu ya da olumsuz değişimlerini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Bir hastanın tedavi başlanmadan önce ve

başlandıktan sonra klinisyenin hastanın işlevselliği hakkındaki izlenimini kaydetmesini sağlamak için yapılan ve üç boyutu olan bir ölçektir. Ölçeğin ilk boyutunda hastalığın şiddeti, ikinci boyutunda iyileşme, üçüncü boyutunda ise ilaç yan etkisinin şiddeti değerlendirilir. Klinisyen, sözkonusu hastalıkla ilgili genel tecrübesine dayanarak, hastalığın şiddetini ya da düzelmenin derecesini 0 (hasta değil) ile 7 (en ağır hastalardan) arasında derecelendirir(201). 1= normal/ hasta değil, 2=sınır düzeyde hasta, 3=hafif düzeyde hasta, 4=orta düzeyde hasta, 5=belirgin hasta, 6=ağır hasta, 7= en ileri derecede hasta. Bu çalışmada izlem sırasında hastalarda görülen olumlu ya da olumsuz değişimi değerlendirmek için kullanılmıştır.

3.5.5 Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA/SDQ)-Anne Baba(AB)

Robert Goodman tarafından 1997 yılında geliştirilen Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA, Strenghts and Difficulties Questionnaire-GGA), çocukta görülebilecek bazı olumlu ve olumsuz davranış özelliklerini sorgulamaktadır(202). 4-16 yaşlar için anne-baba (AB) ve öğretmen formu ile 11-16 yaşlar için bireyin kendisinin doldurduğu ergen formu mevcuttur. Anket, davranış sorunları, dikkat eksikliği ve aşırı hareketlilik, duygusal sorunlar, akran sorunları ve sosyal davranışlar olmak üzere 5 alt başlıktan oluşmaktadır. Her biri 5 maddeden oluşan alt başlıkların tüm puanı 0-10 arasına denk gelmektedir. Toplam güçlük puanı ise davranım sorunları alt birimi, dikkat eksikliği ve hiperaktivite belirtileri alt birimi, duygulanım belirtileri alt birimi ve akran ilişkileri alt birimi puanları toplamından elde edilmekte olup 0-40 arasında değişmektedir. Sosyal davranışlar haricinde diğer belirti alanlarında yüksek puan görülmesi ilgili alanda soruna işaret etmektedir. Ayrıca GGA'nın genişletilmiş formunda çocuğun güçlük yaşadığı düşünülüyorsa etkilenme puanı da hesaplanmaktadır(203). Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması Güvenir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır(204).

3.5.6 Sorun Davranış Kontrol Listesi–Türkçe Formu (SDKL/ABC):

Bu ölçek Aman ve arkadaşları tarafından ZY'si olan bireylerde gözlenen problem davranışları ve bu davranışlardaki değişikliği değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir(205). Bu ölçeğin ülkemizde geçerlik ve güvenirlik çalışması 10-25 yaş arası bireylerde Sucuoğlu (2003) tarafından yapılmıştır(206). Orijinal ölçek 58 maddeden 12 madde çıkarılmıştır(madde 8,9,10,14,19,25,26,33,34,41,46,57) böylece SDKL-Türkçe formu ise 5 alt ölçek altında toplanan 46 maddeden oluşmaktadır. Alt ölçekler; aşırı hareketlilik (AH, madde 1-15), atalet (AT, madde 16-33), yinelenen davranışlar (YD, madde 34-39), zarar veren davranışlar (KZVD, madde 40-42), diğer davranışlar (DD, madde 43-46) olarak belirlenmiştir. Her

madde 0: problem oluşturmaz, 1:hafif derecede, 2: orta derecede, 3: ağır derecede problem olmak üzere dörtlü dereceleme ile puanlanmıştır. Araçtan elde edilecek toplam puan, 0 ile 138 arasında değişmektedir. Bu ölçek listesi zihinsel engelli bireylerle çalışan öğretmenler, uzmanlar ya da anne babalar tarafından doldurulabilmektedir.

3.5.7 UKU Yan Etki Ölçeği (Udvalg for Kliniske Undersogelser; Side Effect Rating Scale)

Terapötik dozlarda kullanılan psikotrop ilaçlara bağlı ortaya çıkan klinik yan etkilerin değerlendirilmesi amacıyla Lingjaerde ve ark (1987) tarafından geliştirilmiş bir ölçektir(207). Psikolojik, nörolojik, otonom sistem ve genel yan etkilerin değerlendirildiği 48 maddeli toplam 4 bölümden oluşmaktadır. Hastada son 72 saatte mevcut olan yan etkiler değerlendirilmekte ve belirtiler şiddetine göre 0-3 arasında puanlanmaktadır. Her madde 4 seçenekli olup “0” yan etki olmadığını, “3” ise şiddetli yan etki olduğunu belirtmektedir(9: değerlendirilemedi). Yapılan ön çalışmalarda değerlendiriciler arası güvenilirlik korelasyon katsayısı UKU'nun Türkçe çevirisinde 0.76 ($p<0,001$) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada yan etki sayı ve şiddetini değerlendirmek için kullanılmıştır(208).

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ VE VERİLERİN YORUMLANMASI

İstatistiksel analizde Sosyal Bilimler İstatistik Programı (SPSS) 21.0 sürümü kullanıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama ve standart sapma (SD) olarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov Simonov testi ile değerlendirildi ve normal dağılım göstermeyen sürekli verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. SSGİ'lerin güvenilirliğini etkilediği varsayılan faktörler, Backward multiple linear regresyon kullanılarak modeller oluşturularak değerlendirildi. İki değişkenli analizlere göre SSGİ'lerin güvenilirliği ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunan değişkenler, geriye doğru doğrusal regresyon modeline girildi. p değeri 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Poliklinikleri tarafından takip edilen, eşlik eden anksiyete, depresyon, OKB bozukluğundan en az biri olan, SSGİ ilaç tedavisi eklenen 42 hasta dosyası incelenmiştir. 42 hasta dosyası içerisinde; 4 hastanın takip süreci içerisinde meydana gelen yan etkiler dolayısı ile tedaviye devam etme sürecinin 3 aydan az sürdüğü, 5 hastanın da 3 ay süre ile tedaviye devam edebildiği, sonrasında tedaviye devam edemediği saptanmıştır.

4.1 OLGULARIN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya %88.1'i erkek (n:37), %11.9'u kız (n:5) olan toplamda 42 çocuk ve ergen dahil edildi. Olguların yaş ortalaması $11,35 \pm 3,24$ (min:7, max:18) olarak saptandı. 10 yaşından küçük olanlar %28,6 (n:12) ve 10 yaş ve üzeri olanlar %71,4 (n:30) olarak saptandı. Çocukla beraber kaç kardeş oldukları incelendiğinde tek çocuk olanların oranı %14,3 (n:6), iki çocuk olanlar %42,9 (n:18), üç çocuk ve fazlası olanlar ise %42,9 (n:18) olarak saptandı. Olguların sosyodemografik özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir:

Tablo 3. Olguların sosyodemografik özellikleri

SOSYODEMOGRAFIK ÖZELLİKLER		N	%
Cinsiyet	Kız	5	11.9
	Erkek	37	88.1
Yaş Grubu	10 Yaşından Küçük	12	28.6
	10 Yaş ve Üzeri	30	71.4
Çocukla Beraber Kaç Kardeş	Tek Çocuk	6	14.3
	İki Çocuk	18	42.9
	Üç Çocuk ve Üzeri	18	42.9
Percentil(kilo)	Düşük kilolu(5 p altı)	3	7.1
	Normal kilolu(5-85 p)	26	61.9
	Fazla kilolu(85 p üstü)	13	31
Sınıf türü	Kaynaştırma	13	31
	Öas	16	38.1
	Oçem	4	9.5
	İş uygulama	5	11.9
	Evde eğitim	1	2.4
	Okula gitmiyor	3	7.1
Konuşma becerisi	Verbal	27	64.3
	Nonverbal	15	35.7
Özbakım becerisi	Bağımlı	22	52.4
	Bağımsız	20	47.6
OSB şiddet(ÇODÖ)	Hafif-orta	23	54.8
	Ağır	19	45.2
Mental düzey	Normal/smk	12	28.5
	Hafif	11	26.2
	Orta	13	31
	Ağır	6	14.3
Regresyon öyküsü	var	9	21.4
	yok	33	78.6
Katatoni öyküsü	var	1	2.4
	yok	41	97.6
Yaş	Mean $\pm$ SD	Minimum	Maksimum
	11.35 $\pm$ 3.24	7	18

4.2. AİLELERİN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Anne yaş ortalaması 40.28 ± 6.78 (min:26, max:54), baba yaş ortalaması 43.69 ± 6.61 (min:32, max:60) olarak saptanmıştır. Anne ve babaların sağlık durumları incelendiğinde; annelerin %28.6' sının (n:12) fiziksel bir hastalığı, %33.3'ünün (n:14) psikiyatrik bir hastalığı vardı ve %14.3' ü (n:6) psikiyatrik tedavi kullanmaktaydı. Babaların ise %16.7'sinin (n:7) fiziksel bir hastalığı, %4.8'inin (n:2) psikiyatrik bir hastalığı vardı ve hiçbiri psikiyatrik tedavi kullanmamaktaydı. Olguların ailelerine ait sosyodemografik özellikler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Ailelerin Sosyodemografik Özellikleri

SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER		n	%
Anne Eğitim Düzeyi	Okur Yazar Değil	3	7.1
	Okur Yazar	3	7.1
	İlkokul Mezunu	19	45.2
	Ortaokul Mezunu	4	9.5
	Lise Mezunu	9	21.4
	Üniversite veya Sonrası	4	9.5
Annenin Çalışma Durumu	Var	2	4.8
	Yok	40	95.2
Annenin Tıbbi Hastalığı	Var	12	28.6
	Yok	30	71.4
Annenin Psikiyatrik Hastalığı	Var	14	33.3
	Yok	28	66.7
Baba Eğitim Düzeyi	Okur Yazar Değil	1	2.4
	Okur Yazar	1	2.4
	İlkokul Mezunu	16	38.1
	Ortaokul Mezunu	12	28.6
	Lise Mezunu	7	16.7
	Üniversite veya Sonrası	5	11.9
Babanın Çalışma Durumu	Var	38	90.5
	Yok	4	9.5
Babanın Tıbbi Hastalığı	Var	7	16.7
	Yok	35	83.3
Babanın Psikiyatrik Hastalığı	Var	2	4.8
	Yok	40	95.2
Aile Geliri	Asgari ve altı	25	59.5
	Asgari üstü	17	40.5
Akraba Evliliği	Var	11	26.2
	Yok	31	73.8

4.3. OLGULARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi –şimdi ve yaşam boyu versiyonun (ÇDŞG-ŞY)’ dan elde edilen verilere göre; olguların şimdiki tanı sayı ortalaması $2,54 \pm 0,67$, yaşam boyu tanı sayısı ortalaması $3,02 \pm 0,94$ olarak bulunmuştur.

Tablo 5. Olguların KSADS’e göre şimdi ve yaşam boyu tanı sayısı

KSADS	N:sıklık	Min	Maks	Ortalama	St. sapma
ŞİMDİ TOPLAM	42	1	4	2.54	0.67
YAŞAM BOYU TOPLAM	42	2	5	3.02	0.94

Olguların şimdiki eşlik eden tanı sıklığı oranları şu şekildedir: % 28.6’sında (n:12) depresyon, %11.9’ unda (n:5) AAB, %7.1’inde (n:3) SAB, %40.5’inde (n:17) özgül fobi, %14.3’ünde (n:6) YAB, %23.8’inde (n:10) Bta anksiyete bozukluğu, %42.9’unda (n:18) obsesif kompulsif bozukluk, %83.3’ünde (n:35) dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. Dağılım tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. KSADS tanı dağılımı

K-SADS TANILARI	N	%
Depresyon	12	28.6
Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu	5	11.9
Sosyal Anksiyetesi Bozukluğu	3	7.1
Özgül Fobi	17	40.5
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	6	14.3
Bta Anksiyete Bozukluğu	10	23.8
Obsesif Kompulsif Bozukluk	18	42.9
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	35	83.3

Olguların özgeçmişinde %23.8’inde (n:10) ek tıbbi hastalık eşlik ettiği saptanmış olup bu hastalığa bağlı ilaç kullananların oranı %11.9(n:5) olarak bulunmuştur. 5 kişinin 4’ü valproik asit, 1’i levitirasetam kullanmakta idi.

SSGİ haricinde en az 1 tane psikotrop ilaç kullananlar olguların %73.8’ini (n:31) oluşturmakta idi. Kullanılan ve halihazırda devam eden ilaçların dağılımları şu şekildedir: metilfenidat %14.3 (n:6), atomoksetin % 16.7 (n:7), klonidin %2.4 (n:1), antipsikotik ajan % 64.3 (n:27), duygu durum düzenleyici ajan %2.4 (n:1).

Olgularda SSGİ başlama endikasyonu %28.6'sında (n:12) depresyon, %9.5'inde (n:4) yaygın anksiyete bozukluğu, %7.1'inde (n:3) ayrılma anksiyetesi bozukluğu, %4,8'inde (n:2) sosyal fobi, %16.7'sinde (n:7) bta anksiyete bozukluğu, %33.3'ünde (n:14) OKB olarak tespit edilmiştir. Olguların SSGİ kullanım dağılımı; fluoksetin %40.5 (n:17), sertralin %40.5 (n:17), essitalopram %19 (n:8) şeklindedir. Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. SSGİ dağılımı ve başlanma endikasyonu

SSGİ TEDAVİ ENDİKASYONU	N	%
Depresyon	12	28.6
Yaygın anksiyete bozukluğu	4	9.5
Ayrılma anksiyete bozukluğu	3	7.1
Sosyal fobi	2	4.8
Bta anksiyete bozukluğu	7	16.7
Okb	14	33.3
Fluoksetin	17	40.5
Sertralin	17	40.5
Essitalopram	8	19

İlaç başlangıç dozları ortalamaları; sertralin için 14.29 ± 5.10 mg (min:12, max:25 mg), essitalopram için 1 ± 0.00 mg (min:1, max:1 mg), fluoksetin için 6.05 ± 2.30 mg (min:3, max:10 mg) olarak saptanmıştır. Tedavinin 1., 2., 3. aylarındaki toplam ilaç doz ortalamaları sertralin için 41.8 ± 21.9 mg (min:12, max:83 mg), essitalopram için 3.29 ± 0.91 mg (min:2, max:4.67 mg), fluoksetin için 15.25 ± 6.96 (min:6.67, max:30 mg) olarak saptanmıştır.

4.4 TEDAVİ ÖNCESİ VE SSGİ TEDAVİSİ SONRASI ÜÇÜNCÜ AYDA SDKL, GGA VE KGİ-HASTALIK ŞİDDETİ(Ş), YAN ETKİ(YE) ÖLÇEK PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Tedavi başlangıcı ve SSGİ tedavisi sonrası üçüncü ayda SDKL, GGA, KGİ-Şiddet ve Yan etki ölçek puanlarının karşılaştırılması yapılmıştır. Tablo 8'de gösterilmiştir. SDKL ölçek alt skorları tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ayında karşılaştırıldığında kendine zarar verme davranışı(KZVD) alt skorundaki değişim (**p:0.025**) haricinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. Ay SDKL alt skorlarının karşılaştırmasında hiçbir alanda anlamlı değişiklik saptanmamıştır. GGA ölçek alt skorları arasında tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1.ay karşılaştırıldığında sadece emosyon alt biriminde(p:0.007), tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3.ay karşılaştırmasında ise emosyon ve

total skorlarda anlamlı değişiklik saptanmıştır. KGİ ölçeği şiddet skorlaması tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1.ay karşılaştırması (p:0.00) ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3.ay karşılaştırması (p:0.00) anlamlı saptanmıştır. KGİ yan etki skorlaması tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1.ayda karşılaştırıldığında p değeri 0.00 olarak, tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3.ay karşılaştırmasında p değeri 0.003 olarak saptanmıştır, anlamlı bir değişiklik göstermiştir.

Tablo 8. Tedavi Öncesi ve Tedavisi Sonrası SDKL, GGA ve KGİ-Ş,YE Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

DEĞİŞKEN	Tedavi öncesi (M±SD)	Tedavi sonrası 3. Ay (M±SD)	P
SDKL-AH	20.47±11.68	20.00±12.17	0.741
SDKL -AT	21.10±10.81	18.50±10.07	0.070
SDKL -YD	7.00±5.25	5.94±4.70	0.086
SDKL -KZVD	2.47±3.26	2.13±2.75	0.130
SDKL -DD	6.39±3.23	5.81±2.65	0.209
SDKL -TOTAL	57.44±29.66	52.39±27.84	0.155
GGA-emosyon	5.47±2.42	4.13±2.00	0.001
GGA-davranış	3.15±2.04	2.78±1.83	0.364
GGA-akran	5.42±2.18	5.18±1.88	0.243
GGA-hareketlilik	6.87±2.63	6.31±2.56	0.145
GGA-total	20.94±6.62	18.39±5.95	0.006
KGİ-Ş	4.39±0.54	2.86±1.16	0.000
KGİ-YE	1.33±0.47	1.89±1.02	0.003

p: Pair sample t testi ve Wilcoxon testi

Hastalık şiddeti skorları her üç hastalıkta da tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. Ayda anlamlı değişiklik göstermiştir. Tablo 9’da OSB ile birlikte eşlik eden hastalık türüne göre etkinliği incelenmiştir.

Tablo 9. Tedavi etkinliğinin eşlik eden hastalık türüne göre değişimi

DEĞİŞKEN	Tedavi öncesi hastalık şiddeti (M±SD)	Tedavi sonrası 3.Ay hastalık şiddeti(M±SD)	P
Depresyon	4.33±0.49	2.40±0.84	0.004
Anksiyete bozukluğu	4.31±0.47	2.80±1.08	0.001
OKB	4.50±0.65	3.30±1.37	0.001

p: Wilcoxon ve Paired testi

4.5 SSGİ TEDAVİSİ SIRASINDA UKU YAN ETKİ ÖLÇEĞİNE GÖRE RUHSAL, OTONOMİK VE DİĞER YAN ETKİLER GELİŞTİREN OLGULAR

SSGİ tedavisi sırasında UKU yan etki ölçeğinde herhangi bir ruhsal yan etki gösterenler olguların %81'ini (n:31) oluşturmaktadır. UKU yan etki ölçeğinde ruhsal, otonomik ve diğer yan etkileri geliştiren olgular tablo 10'da gösterilmiştir.

Olguların %7.2'sinde (n:3) konsantrasyon sorunları, %11.9'unda (n:5) halsizlik, %19'unda (n:8) sedasyon, %4.8'inde (n:2) unutkanlık, %9.5'inde (n:4) depresyon, %35.7'sinde (n:15) gerginlik, %31'inde (n:13) uykuda azalma, %4.8'inde (n:2) rüyada artış gelişmiş olup, olguların toplam %57.1'inde (n:24) ruhsal yan etkiler gelişmiştir. Hiçbir olguda uyku süresinde uzama ve duygusal kayıtsızlık gelişmemiştir.

Olguların %4.8'inde (n:2) hipokinezi, %2.4'ünde (n:1) parestezi gelişmiş olup, olguların toplam %7.1'inde (n:3) nörolojik yan etkiler gelişmiştir.

Olguların %7.1'inde (n:3) azalmış salivasyon, %19'ndaa (n:8) bulantı-kusma, %7.2'sinde (n:3) ishal, %4.8'inde (n:2) kabızlık, %4.8'inde (n:2) çarpıntı, %9.5'inde (n:4) terleme gelişmiş olup, olguların toplam %42.9'unda (n:18) otonomik yan etkiler gelişmiştir. Hiçbir olguda akomodasyon bozuklukları, işeme sorunları, poliüri/polidipsi, artmış salivasyon, ortostatik baş dönmesi gelişmemiştir.

Olguların %2.4'ünde (n:1) döküntü, %2.4'ünde (n:1) kaşıntı, %28.6'sında (n:12) kilo artışı, %7.2'sinde (n:3) kilo kaybı, %16.7'sinde (n:7) baş ağrısı gelişmiş olup, olguların toplam %50'sinde (n:21) UKU diğer yan etkiler gelişmiştir.

Yan Etki Geliştiren Olgu Sayıları

Tablo 10. UKU ölçeğinde yan etki geliştiren olgu sayısı

YAN ETKİNİN TİPİ	HASTA SAYISI N(%)	YAN ETKİ ŞİDDETİ		
		HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
Ruhsal Yan Etkiler	24(57.1)			
Konsantrasyon Sorunları	3(7.2)	2	1	-
Kuvvetsizlik/Halsizlik/Kolay Yorulma	5(11.9)	3	2	-
Uyku Hali/Sedasyon	8(19)	5	3	-
Unutkanlık	2(4.8)	1	1	-
Depresyon	4(9.5)	3	1	-
Gerginlik/İç Huzursuzluğu	15(35.7)	5	9	1
Uyku Süresinde Uzama	-	-	-	-
Uykuda Süresinde Azalma	13(31)	8	4	1
Rüya Görmede Artma	2(4.8)	2	-	-
Duygusal Kayıtsızlık	-	-	-	-
Otonomik Yan Etkiler	18(42.9)			
Akomodasyon Bozuklukları	-	-	-	-
Artmış Salivasyon	-	-	-	-
Azalmış Salivasyon (Ağızda Kuruluk)	3(7.1)	3	-	-
Bulantı/Kusma	8(19)	6	1	1
İshal	3(7.2)	2	-	1
Kabızlık	2(4.8)	2	-	-
İşeme Sorunları	-	-	-	-
Poliüri/Polidipsi	-	-	-	-
Ortostatik Baş Dönmesi	-	-	-	-
Çarpıntı/Taşikardi	2(4.8)	1	-	1
Terlemede Artış	4(9.5)	3	1	-
Diğer Yan Etkiler	21(50)			
Döküntü	1(2.4)	1	-	-
Kaşıntı	1(2.4)	-	-	1
Kilo Artışı	12(28.6)	10	2	-
Kilo Kaybı	3(7.2)	1	1	1
Baş Ağrısı	7(16.7)	6	1	-

UKU değerlendirme sonucunda hastaların %21.4'ünde (n:9) yan etkilerden dolayı ilacın kesildiği, %11.9'unda (n:5) ilaç dozunda azaltılmaya gidildiği, %9.5'inde (n:4) daha sık değerlendirme yapıldığı, kalan %57.1'inde (n:24) hastada herhangi bir şey yapılmadığı saptanmıştır.

4.6 SSGİ TEDAVİSİ SIRASINDA DAVRANIŞSAL AKTİVASYON, BİPOLAR KAYMA GELİŞTİREN OLGULAR

Hastalarda davranışsal aktivasyon varlığı boyutsal ve kesitsel olarak saptanmıştır, klinik gözlem ve KGİ-SA skorları ile değerlendirilmiştir. Olguların %28.6'sında (n:12) SSGİ tedavisi başladıktan sonraki 3 aylık izlem dönemi içerisinde davranışsal aktivasyon geliştirdikleri saptanmıştır. Sadece 1 olguda (%2.4) manik kayma saptanmıştır.

4.7 SSGİ TEDAVİSİ SIRASINDA UKU ÖLÇEĞİNDE RUHSAL, OTONOMİK YAN ETKİ VE DAVRANIŞSAL AKTİVASYON GELİŞİMİ İLE İLİŞKİLİ OLABİLECEK FAKTÖRLER

UKU ruhsal, UKU otonomik, davranışsal aktivasyon yan etkileri teker teker bağımlı değişken yapılarak cinsiyet, kilo persentili, annede fiziksel ve psikiyatrik hastalık varlığı, babada fiziksel ve psikiyatrik hastalık varlığı, konuşma becerisi, özbakım becerisi, OSB şiddeti(ÇODÖ), mental düzey, ek psikiyatrik ilaç kullanımı, SSGİ türü, SSGİ ilaç dozu, eşlik eden hastalık türü, hastalık şiddeti, yaş ile olan ilişkisi ki kare yöntemi ile analiz edildi.

UKU ruhsal ile annedeki fiziksel hastalık varlığı arasında ilişki bulunmuştur. Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. UKU ruhsal ile ilişkili faktörler

YAN ETKİ TİPİ		UKU ruhsal		p
		Var(24)	Yok(18)	
Annede fiziksel hastalık varlığı	Var(12)	4(16.7)	8(44.4)	0.049
	Yok(30)	20(83.3)	10(55.6)	

p: Ki kare testi

UKU otonomik ile annede psikiyatrik hastalık varlığı, konuşma düzeyi, mental düzey, OSB şiddeti ile aralarında ilişki bulunmuştur. Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. UKU otonomik ile ilişkili faktörler

YAN ETKİ TİPİ		UKU otonomik		p
		Var (18)	Yok (24)	
Annede psikiyatrik hastalık varlığı	Var (14)	9(50)	5(20.8)	0.047
	Yok (28)	9(50)	19(79.2)	
Konuşma becerisi	Verbal (27)	15(83.3)	12(50)	0.026
	Nonverbal(15)	3(16.7)	12(50)	
Mental düzey	Normal, SMK(12)	6(33.3)	6(25)	0.023
	Hafif(11)	8(44.4)	3(12.5)	
	Orta (13)	4(22.2)	9(37.5)	
	Ağır (6)	0(0)	6(25)	
OSB şiddet	Hafif, orta(23)	13(72.2)	10(41.7)	0.049
	Aşırı (19)	5(27.8)	14(58.3)	

P: ki kare

Tablo 13. Davranışsal aktivasyon ile ilişkili faktörler

YAN ETKİ TİPİ		Davranışsal aktivasyon		p
		Var(12)	Yok (30)	
Babada psikiyatrik hastalık varlığı	Var (2)	2(16.7)	0(0)	0.022
	Yok (40)	10(83.3)	30(100)	
Konuşma becerisi	Verbal(27)	11(91.7)	16(53.3)	0.019
	Nonverbal(15)	1(8.3)	14(46.7)	
OSB şiddeti	3. düzey(23)	7(58.3)	16(53.3)	0.029
	2. düzey(6)	4(33.3)	2(6.7)	
	1. düzey(13)	1(8.3)	12(40)	
Mental düzey	Normal(8)	2(16.7)	6(20)	0.054
	Smk(4)	3(25)	1(3.3)	
	Hafif (11)	5(41.7)	6(20)	
	Orta(13)	2(16.7)	11(36.7)	
	Ağır (6)	0(0)	6(20)	

P: ki kare testi

Davranışsal aktivasyon yan etkisi ile; babasında psikiyatrik hastalık varlığı, konuşma becerisi, OSB şiddeti(DSM'ye dayalı klinik görüşme ile değerlendirildi), mental düzey arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Tablo 13'te gösterilmiştir.

UKU-otonomik puanının (bağımlı değişken olarak girilen) kesitsel ilişkisini aşağıdaki prediktörlerle değerlendirmek için geriye doğru çoklu lineer regresyon kullanıldı: OSB şiddeti (ÇODÖ ile ölçüldü), annede psikiyatrik hastalık varlığı, konuşma becerisi. Tablo 14'te, geriye dönük eliminasyon regresyon analizi sonuçları aşağıdaki değişkenlerin, daha yüksek UKU-

otonomik puanını anlamlı şekilde yordadığını göstermektedir: OSB şiddeti ($B = -1.613$, % 95 CI 0.045, 0.885 $p=0.034$) ve annede psikiyatrik hastalık varlığı ($B = 1.670$, % 95 CI 1.143, 24.687 $p=0.033$). OSB şiddetindeki azalma ve annede psikiyatrik hastalık bulunması, otonomik yan etkiler için yordayıcı bulunmuştur.

Tablo 14. Geriye doğru UKU-otonomik ile ilişkili faktörlerin çoklu lineer regresyonu

Prediktörler	B	Exp(B)	Exp(B)'nin %95 güven aralığı	Std. hata	p
Model 1: uku-otonomik, $p=0.024$, $R^2=0.271$					
-OSB şiddeti(ÇODÖ)	-1.039	0.354	-0.032, 3.971	1.234	0.400
-Annede psikiyatrik hastalık varlığı	1.553	4.728	0.978, 22.846	0.804	0.053
-Konuşma becerisi	-0.747	0.474	0.038, 5.870	1.284	0.561
Model 2: uku-otonomik, $p=0.010$, $R^2=0.262$					
-OSB şiddeti(ÇODÖ)	-1.613	0.199	0.045, 0.885	0.761	0.034
-Annede psikiyatrik hastalık varlığı	1.670	5.312	1.143, 24.687	0.784	0.033

Davranışsal aktivasyon puanının (bağımlı değişken olarak girilen) kesitsel ilişkisini aşağıdaki prediktörlerle değerlendirmek için geriye doğru çoklu lineer regresyon kullanıldı: OSB şiddeti (ÇODÖ ile ölçüldü), annede psikiyatrik hastalık varlığı, konuşma becerisi. Tablo 15'te geriye dönük eliminasyon regresyon analizi, OSB'li çocuktaki verbalizasyonun arttıkça, davranışsal aktivasyon puanında anlamlı bir artış görüldüğünü göstermektedir: konuşma becerisi(verbalizasyon) ($B = -2.264$, % 95 CI 0.012, 0.909, $p=0.041$)

Tablo 15. Geriye doğru davranışsal aktivasyon ile ilişkili faktörlerin çoklu lineer regresyonu

Prediktörler	B	Exp(B)	Exp(B)'nin %95 güven aralığı	Std. hata	p
Model 1: davranışsal aktivasyon, $p=0.043$, $R^2=0.253$					
-OSB şiddeti(ÇODÖ)	0.970	2.639	0.241, 28.881	1.221	0.427
-Annede psikiyatrik hastalık varlığı	-1.087	0.337	0.056, 2.021	0.913	0.234
-Konuşma becerisi	-3.261	0.038	0.002, 0.847	1.579	0.039
Model 2: davranışsal aktivasyon, $p=0.011$, $R^2=0.203$					
Konuşma becerisi	-2.264	0.104	0.012, 0.909	1.107	0.041

4.8 SSGİ TEDAVİSİNİN SONLANDIRILDIĞI OLGULARIN ÖZELLİKLERİ VE İLAÇ KESİLME NEDENLERİ

SSGİ tedavisinin sonlandırıldığı olguların özellikleri ve ilaç kesilme nedenleri tablo 16’da gösterilmiştir. Toplam 42 olgunun %21.4’ünde (n:9) ilaçla ilişkili yan etkiler nedeniyle ilaç tedavisinin sonlandırıldığı saptanmıştır. Bu 9 olgunun 4’ünde ilk 1 aylık süreç içerisinde, 5’inde ilk 3 ay içerisinde ortaya çıkan yan etkiler sebebiyle tedavi sonlandırılmıştır. 4’ünde davranışsal aktivasyon, 1’inde davranışsal aktivasyon ve kilo kaybı, 1’inde davranışsal aktivasyon ve kaşıntı, 1’inde manik kayma, 1’inde çarpıntı, 1’inde ishal nedeniyle SSGİ tedavisi sonlandırılmıştır.

Tablo 16. SSGİ tedavisinin sonlandırıldığı olguların özellikleri ve ilaç kesilme nedenleri

Olgu	Yaş ve Cinsiyet	OSB Şiddeti	SSGİ Başlama Tanısı	Kullandığı SSGİ	Semptomların Başladığı İlaç Dozu	İlaç Kesilme Nedeni
1	11;E	1.düzy	Depresyon	Fluoksetin	10 mg	Davranışsal aktivayon
2	9;E	2.düzy	Depresyon	Fluoksetin	5 mg	Davranışsal aktivasyon
3	10;E	3.düzy	OKB	Sertralin	12 mg	İshal
4	10;E	1.düzy	YAB	Fluoksetin	10 mg	Çarpıntı
5	7;E	1.düzy	YAB	Essitalopram	3 mg	Davranışsal aktivasyon
6	8;E	1.düzy	OKB	Sertralin	25 mg	Davranışsal aktivasyon
7	10;E	1.düzy	YAB	Fluoksetin	40 mg	Manik kayma
8	8;E	2.düzy	SAB	Fluoksetin	10 mg	Davranışsal Aktivasyon ve kilo kaybı
9	12;E	1.düzy	SAB	Essitalopram	5 mg	Davranışsal Aktivasyon ve kaşıntı

5. TARTIŞMA

Tanısal değerlendirme metodlarına göre yaygınlık oranları farklılık gösterebilse de, OSB ile birlikte ortaya çıkan psikiyatrik bozukluklar oldukça yaygın görülmektedirler. Yaygın olarak OSB ile birlikte ortaya çıkan hastalıklar; anksiyete ve duygudurum bozuklukları, OKB, DEHB, KOKGB'dir(4,14,108). Daha da önemlisi, OSB ile birlikte ortaya çıkan psikiyatrik semptomlar; artan psikotrop ilaç kullanımı(89), genel sağlık hizmeti kullanımı(90) ve OSB ile ilgili tedavilerin kesilmesi ile ilişkilidir(91). Bu açıdan OSB ile birlikte ortaya çıkan hastalıkların tanınması ve tedavisi önem arz etmektedir. Psikiyatrik bozuklukların ve bunların OSB'deki sonuçlarının giderek daha fazla tanınmasına rağmen, araştırmalar hala sınırlıdır ve kesin kanıta dayalı kılavuzlar henüz mevcut değildir(50). 2013 yılında yapılan Cochrane gözden geçirmesinde SSGİ ilaçların OSB' de kullanım alanlarına yönelik çalışmalara bakılmış olup; SSGİ'lerin kullanım alanının sıklıkla OSB'nin çekirdek belirtileri ve TKD'ler üzerine olduğunu göstermektedir. OSB ile birlikte görülen depresyon için iki tane yetişkin çalışması olduğu, obsesif kompulsif davranışlar için çocuklarda yapılan çalışma sayısının kısıtlı olduğu, anksiyete bozukluğunun ise sadece erişkinlerde kısıtlı sayıda çalışmaya sahip olduğu gözlenmiştir(29). 2006 yılında Henry ve arkadaşları anksiyete, perseverasyon, agresyon ve depresif duygudurum belirtilerine yönelik 89 OSB'li çocuk ve ergende SSGİ tedavisinin sonuçlarını ve sonuçlarla ilişkili olabilecek faktörleri incelediği bir retrospektif dosya taramasına dayalı derleme yayınlamışlardır(209). 2009 yılında da yine aynı endikasyonlarla SSGİ tedavisi başlanmış olup tedavi yanıtı alınamamış 22 hastada ikinci bir SSGİ tedavi denemesi sonuçlarını yayınlamışlardır(210). Son dönemde OSB ile birlikte ortaya çıkan anksiyete bozukluğu olan çocuklarla yapılan bir çalışmada SSGİ tedavi yanıtına bakılmış olup %55'lerde olduğu bildirilmiştir(17).

OSB ile birlikte ortaya çıkan anksiyete bozukluğu, OKB, duygudurum bozukluklarına yönelik SSGİ tedavisinin etkinliği ve güvenilirliğini inceleyen kısıtlı sayıda çalışma olmasından ötürü yaptığımız çalışmada, OSB ile birlikte ortaya çıkmış olan depresyon, anksiyete bozukluğu ve OKB'si için SSGİ tedavisi başlanmış ve düzenli olarak takipleri yapılmış olan vakalarda; vakaların sosyodemografik özelliklerini, tedavinin etkinliğini, tedavinin güvenilirliğini ve yordayıcı faktörleri incelemeyi amaçladık.

5.1 Olguların sosyodemografik ve klinik özellikleri

Önceki çalışmalarda örneklemin dağılımı ağırlıklı olarak erkek cinsiyet lehine bildirilmiş olup(17,209–211), bu çalışmada da erkek cinsiyet oranı örneklemin %88.1'ini

oluşturmaktaydı. Bu bulgu da literatürde bildirilmiş olan OSB'nin erkeklerde daha sık görüldüğü ve erkek/kadın cinsiyet oranının yaklaşık 4,5 olması bilgisiyle uyumludur(40).

Henry ve arkadaşlarının 2006 ve 2009'da yaptığı çalışmalarda DSM-IV temelli tanılama kılavuzu kullanılmış olup; otizm, asperger sendromu ve YGB-BTA tanıları içerisinde, otizm vakaları örneklemin çoğunluğunu oluşturmaktaydı, otizm vakalarının oranları sırasıyla %56.1 ve %77 idi(209,210). 2019'da yapılan OSB ile birlikte gözlenen anksiyete bozukluğu için SSGİ monoterapisi alan OSB'li çocuk ve ergenlerle yapılan bir çalışmada; otizm vakaları örneklemin %24.1'ini oluşturmaktaydı(17). Yaptığımız bu çalışmada ise DSM-5 tanılama kılavuzu kullanılmış olup, ÇODÖ ile vakaların OSB şiddeti değerlendirilmiştir ve örneklemin %45.2'sinin ağır şiddette olduğu bulunmuştur.

Anksiyete bozuklukları, OSB'li gençlerde en sık OSB ile birlikte ortaya çıkan psikiyatrik tanılardan biridir. OSB olan çocuk ve ergenlerin %22 ila %84'ünün anksiyete bozukluğuna sahip olduğu bulunmuştur(4,28,102) ve yakın tarihli bir metaanaliz çalışması, OSB'li çocukların yaklaşık %40'ının en az bir anksiyete bozukluğu tanısı aldığını göstermektedir(14). Literatürde perseverasyon, anksiyete, agresyon, duygudurum belirtileri üzerine SSGİ tedavisi kullanılan OSB'li çocuklarla ilgili yapılan çalışmalarda, SSGİ'nin en sık kullanılma endikasyonunun anksiyete olduğunu, ikincil olarak da perseverasyon için kullanıldığını bildirmişlerdir(209,210). Yaptığımız bu çalışmada da SSGİ kullanılma endikasyonu en sık anksiyete bozuklukları(%38.1), sonrasında OKB(%33.3) ve depresyon(%28.6) idi. Bu bulgumuz literatür ile uyum göstermektedir.

5.2 Tedavi yanıtı

Anksiyete bozukluğu, depresyonu, OKB'si olan normal gelişim gösteren çocuk hastalarda antidepresanla ilişkili iyileşmenin tedavinin erken döneminde meydana geldiği ve SSGİ'lerin başka grup antidepresanlara kıyasla daha büyük ve daha hızlı iyileşme ile ilişkili olduğu bildirilmektedir(162,212,213). Anksiyete bozukluklarında SSGİ tedavisine verilen yanıtın incelendiği bir çalışmada, tedavi başlangıcı sonrasındaki 2. haftada belirgin tedavi cevabının görüldüğü ve anlamlı değişimlerin 6 hafta içinde ortaya çıktığı bildirilmiştir(212).

OSB'li hasta grubunda yapılan OSB ile birlikte görülen anksiyete bozukluğunda SSGİ etkinliğini inceleyen bir çalışmada da genel olarak, SSGİ'lerin çocuklar ve ergenler tarafından iyi tolere edildiği, % 55'lik yanıt oranı olduğu ve bu yanıt oranının TKD'leri ve daha geniş semptom komplekslerini hedefleyen SSGİ'lerin önceki bazı çalışmalarla (hem kontrollü hem

de kontrolsüz çalışmalar)(16,214) tutarlılık gösterdiği bildirilmiştir(17). Henry ve arkadaşlarının 2006 ve 2009 yılında geriye dönük dosya taraması yaptıkları derlemelerinde bildirilen oranlardan daha yüksek bildirilmiştir(209,210). OSB' nin çekirdek belirtilerini hedef alan fluoksetin ile tedavi edilen OSB'li (2-8 yaş) 129 çocuk üzerinde yapılan açık etiketli bir çalışma, vakaların %69'unun yanıt veren olduğunu bildirmiştir(214). Tersine, Henry ve arkadaşları(2006, 2009) çalışmalarında, SSGİ tedavi hedefleri olarak anksiyete, perseverasyon, agresyon veya duygudurum gibi daha geniş belirtileri içerecek şekilde tanımlamıştır(209,210). Henry ve arkadaşları (2006), SSGİ tedavisi alan DSM-IV'e göre PDD tanısı alan 89 çocuk ve ergen için klinik yanıtı derecelendirmek amacıyla KGİ ölçeği kullanmıştır. Çocukların % 44,9'unun "çok iyileşmiş" KGİ-İyileşme derecelendirmeleri aldığı ve tedaviye yanıt verenler olarak kabul edildiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte, kohort çalışmasının %35,4'ü negatif yan etkiler bildirmiştir(209). Henry ve arkadaşları tarafından ardından 2009 yılında yapılan çalışmada, benzer örnekleme (n = 22) sahip, ancak ilk tedavinin başarısızlığından sonra ikinci bir SSGİ denemesinin etkinliğini değerlendirmek için tasarlanmıştır. Bu ikinci çalışmada, "çok iyileşmiş" olarak KGİ-İyileşme derecelendirmesi alanlar, örneklemin % 31,8'ine karşılık gelmektedir ve örneklemin %68,2'sinde negatif yan etkiler gözlenmiştir(210).

Literatür verilerine benzer şekilde çalışmamızda anksiyete bozukluğu, OKB, depresyonu olan OSB'li vakalarda SSGİ tedavisi öncesi (anksiyete bozukluğu ortalama: 4.31 ± 0.47 , OKB ortalama: 4.50 ± 0.65 , depresyon ortalama: 4.33 ± 0.49) ve sonrası üçüncü ayda (anksiyete bozukluğu ortalama: 2.80 ± 1.08 , OKB ortalama: 3.30 ± 1.37 , depresyon ortalama: 2.40 ± 0.84) KGİ hastalık şiddet puanları arasında anlamlı bir azalma saptanmıştır. GGA ölçek skorlarında da tedavi öncesi ile tedavi sonrası kıyaslandığında emosyonel ve total puanlarda azalma saptanmıştır. Bulgularımız depresyon, OKB, anksiyete bozukluğu tanıılı OSB'li çocuk ve ergenlerde SSGİ tedavisinin etkin olduğuna dair literatür verilerini destekler niteliktedir.

5.3 Tedavi güvenilirliği

5.3.1 Ruhsal yan etkiler

Literatür ruhsal yan etkilerin içinde özellikle davranışsal aktivasyon sıklığı üzerine odaklanmıştır(209–211). OSB'nin çekirdek belirtilerinden olan kısıtlı tekrarlayıcı davranışları azaltmayı amaçlayan fluoksetinin etkinliğine bakıldığı SOFİA randomize kontrollü çalışmasında, fluoksetin tedavisi alan 78 kişiden oluşan grupta ruhsal bozukluk yan etki

oranını %41 bulmuştur. Bu yan etkilerden sık olarak tespit edilmiş olanlar insomnia(%12), aktivasyon sendromu(%9), ajitasyondur(%8) (211). Henry ve arkadaşlarının yaptığı ve agresyon, perseverasyon, anksiyete ve depresif mood endikasyonları için verilen SSGİ tedavisinin sonucunda vakaların %34.8'inde görülen en yaygın yan etki ajitasyon olarak bildirilmiş olup, vakaların %10'unda fiziksel agresivite ve total örneklemin %54'ünde de aktivasyon sendromu bildirilmiştir. Diğer az görülen ruhsal yan etkileri, diğer yan etkiler şeklinde bildirmiştir(209). Yaptığımız çalışmada davranışsal aktivasyon da dahil olmak üzere ruhsal yan etki görülme oranı %57.1 bulunmuştur. Literatürle uyumlu olarak en sık görülen yan etkiler aktivasyon sendromu, gerginlik/iç huzursuzluğu ile insomniadır.

5.3.2 Davranışsal aktivasyon

82 çocuk ergenle yapılan bir çalışmada, SSGİ tedavisine bağlı görülen ruhsal yan etkilerin yaygınlığı %22(n:18) saptanmış olup 12 vakada irritabilite görüldüğünü, irritabilitenin de davranışsal aktivasyon belirtilerinden birisi olduğunu bildirmiştir(215). Davranışsal aktivasyon çocuklarda ergenlere göre iki kat daha sıktır ve klinik çalışmalarda ilaca devam edememenin en sık nedenlerindendir. Çocuklarla yapılan bir plasebo kontrollü çift kör çalışmada, davranışsal aktivasyon yaygınlığı çocuklar için %10.7, adölesanlar için %2.1 olarak tespit edilmiştir. Davranışsal aktivasyon prevelansı DEHB, zihinsel yetersizlik, OSB, Tourette sendromu, panik bozukluk gibi bazı hastalık alt gruplarında daha yaygın olarak (%20'den fazla) bildirilmiştir(175).

OSB'li çocuklarda hem açık hem de plasebo kontrollü çalışmalarda SSGİ tedavisi ile birlikte artmış dürtüsellik, saldırganlık, dikkat dağınıklığı, hiperaktivite ve uyku bozukluğunu içeren davranışsal aktivasyon belirtileri bildirilmiştir(32,33,209,216). Bazı çalışmalarda aktivasyon yan etki oranları %50'nin üzerinde bildirilmiştir(33,217) ve yan etkilere ikincil olarak yüksek derecede tedavi bırakma oranları kaydedilmiştir(216). Henry ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları çalışmada 22 kişilik örnekleme anksiyete, agresyon, perseverasyon ve duygudurum belirtileri için başlanmış SSGİ tedavisi sonrasında 12 hasta yetersiz etkinlik, 9 hasta yan etkiler, 3 hasta da hem yetersiz etkinlik hem de yan etkiler nedeniyle tedaviye devam edememiş olup, TORDİA çalışmasına uygun şekilde 2. SSGİ tedavisine başlanmıştır, ilk denemede olguların %72.7'si, 2. denemede ise olguların %68.2'si davranışsal aktivasyon belirtileri göstermiştir(210), bu oranlar Henry ve arkadaşlarının 2006 yılındaki yaptığı çalışmadaki orandan(%54) ve önceki çalışmalardan daha yüksektir(32,209,218,219). Aktivasyon yan etkilerinden dolayı tedaviden sık sık ayrılma, önceki açık çalışmalarda da

bildirilmiştir(216). Başka bir çalışmada aktivasyon yan etkisi geliştirenlerin çoğu tedaviye devam edebilmesine rağmen, aktivasyon yan etkisi geliştirmiş vakaların %35'i (tüm örneklemin % 19'u) ilaç tedavisini bırakmak zorunda kalmıştır(209). Yakın zamanda yapılan örneklemin 29 çocuk ve ergenden oluşan, özellikle SSGİ tedavisinin OSB ile birlikte görülen anksiyete bozukluğundaki yanıt oranını araştıran bir çalışmada; vakalarda görülen yan etkilerin canlı rüya görme, artmış emosyonel labilite ve iritabilite olduğu ve genel olarak ilacın iyi tolere edildiği, yalnızca tek bir vakada muhtemel davranışsal aktivasyon ve 2 vakada da artan sinirlilik veya ajitasyon görüldüğü bildirilmiştir(17). SSGİ maruziyeti ile sınırlı davranışsal aktivasyon, gerçek bir mani veya hipomani olarak kabul edilmese de; bu yan etkiler OSB'li çocukların SSGİ tedavisi ile oluşan afektif labiliteye duyarlılığını gösterebilir. Bir SSGİ denemesinde ilaca yanıtız olan OSB'li gençler, davranışsal aktivasyona daha duyarlı olabilir ve bu çocuklarla ilgili bir çok karıştırıcı durum vardır. Birçok OSB'li gencin kısıtlı sözel becerisi nedeniyle, ajitasyon gibi semptomlar bazen rahatsız edici bir somatik semptoma(örneğin bir baş ağrısı) verilen bir davranışsal tepki olabilir(210).

Çalışmamızda olguların %28.6'sı(n:12) SSGİ tedavisi başladıktan sonra davranışsal aktivasyon ve davranışsal aktivasyon gösteren olguların %50'sinde (tüm örneklemin %14.2'si) tedaviye devamsızlık tespit edilmiştir. Literatüre göre daha az davranışsal yan etki saptanmıştır, bunun sebebi SSGİ tedavisine başlarken düşük doz ve yavaş titrasyon prensibine uyulması, ebeveyn psikoeğitimi olabilir. Bununla birlikte, bu doz, OSB dışı klinik çalışmalardaki (fluoksetin 20 ila 60 mg) pediatrik obsesif kompulsif bozuklukta CYBOCS puanlarını düşürmek için gerekenden önemli ölçüde daha azdı(220). İlacı bırakma oranları ise literatürden daha yüksek saptanmıştır, bunun sebebi; ailelerin eğitim düzeyi ile alakalı olabilir, özellikle de bu çalışmanın örneklemindeki çocukların annelerinin %69.1'inin, babalarının da %71.4'ünün eğitim düzeyi ortaokul ve altı idi. Psikiyatrik tedaviler, özellikle de SSGİ grubu antidepresan ilaçlar ile ilişkili önyargılar, sosyokültürel ve sosyoekonomik düzeyi nispeten daha düşük olan örneklemimizde ilacı bırakma oranlarının daha yüksek olmasına sebep olmuş olabilir. Bunun yanı sıra davranışsal aktivasyon geliştiren çocuklarda belirtilerin diğer ruhsal yan etkilere kıyasla aileler ve eğitimciler tarafından daha kolay fark edilmesi ve tolere edilememesi ve hastalarda kendine zarar vermeye sebep olabilecek riskli davranışların söz konusu olabilmesi nedeniyle tedaviye devamsızlıkta rol oynamış olabilir.

Literatürde mani ve hipomani raporları bildirilmiştir(214,221). Alakalı olarak, OSB' li çocuklar ve ergenler, SSGİ tedavisinden bağımsız olarak da mani geliştirme riski altında olabilirler(222). Çalışmamızda da hastaların %2.4'ü(n:1) manik kayma göstermiştir, manik

kayma gösteren 1 olguda da tedaviye devamsızlık tespit edilmiş olup, SSGİ tedavisi kesilmiş ve duygudurum düzenleyici ajana geçilmiştir. Her şeye rağmen, OSB olanlar için mani-hipomani incinebilirliği arasındaki örtüşmeye ilişkin gelecekte araştırmalar yapılması gerekli görünmektedir(210).

Henry ve arkadaşları, davranışsal aktivasyon yan etkileri ile klinik değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemiş olup, küçük örneklem büyüklüğünden dolayı olası tip II hata nedeniyle negatif sonucun yorumlanmasını zorlaştırdığını bildirmiştir. Hipotez olarak ailesinde bipolar bozukluk öyküsü olan çocukların ve preadölesan yaş grubundaki çocukların, aktivasyon yan etkileri geliştirme olasılığının daha yüksek olacağı ve bu yan etkilere bağlı olarak ilacı bırakma olasılığının daha yüksek olacağı varsayımında bulunulmuştur ancak bulguları bu hipotezi desteklememiştir, olası bir eğilim gözlemlenmiştir, bu da ailede bipolar bozukluk öyküsünün aktivasyon yan etkilerinin gelişimini öngörebileceğini düşündürmektedir(209,210). Aile öyküsünde bipolar bozukluk olması, SSGİ ile tedavi edilen OSB olmayan yetişkinlerde, mani geliştirme riskini artırabilmektedir(223). Çalışma hipotezimizde; OSB şiddeti, komorbidite sayısı ve ailede psikiyatrik hastalık öyküsü varlığı arttıkça; yaş, mental düzey, konuşma becerisi azaldıkça, davranışsal yan etkinin artacağı varsayımında bulunmuştuk. Yaptığımız regresyon modeline göre konuşma becerisi daha iyi olan grupta ve OSB şiddeti DSM-5 tabanlı klinik değerlendirmeye göre 2. ve 3. düzeyde olan vakalarda davranışsal aktivasyon daha sık görülmüştür. OSB şiddeti arttıkça, davranışsal aktivasyon görülme sıklığının artması hipotezimizle uyumludur. Literatürde OSB şiddeti ile davranışsal aktivasyon ilişkisi incelenmemiştir. Bu hasta grubu heterojen özellikli ve özel bir popülasyon olduğu için, hastaların kendini ifade edebilme becerileri geliştikçe ebeveyn bildiriminden ziyade kendi bildirimleri üzerinden davranışsal aktivasyon belirtileri daha kolay anlaşılmış ve bu nedenle bu grupta daha yüksek saptanmış olabilir.

5.3.3 Otonomik yan etkiler

Henry ve arkadaşlarının 50 otizm ve 39 asperger sendromu ile PDD-NOS tanıları olan 89 kişilik örneklemle 2006'da yaptığı çalışmada, örneklemin %8.9'u (n:8) otonomik yan etkiler göstermiştir(209). 2009 yılında yaptıkları, ilk SSGİ denemesine cevap vermeyen otistik çocuklarda ikinci bir SSGİ denemesi yapılmış olup; 17 otizm, 5 asperger sendromu ve PDD-NOS tanısı olan 22 çocuk ve ergenden oluşan örnekleme, çocukların ilk SSGİ denemesinde 3'ünde otonomik yan etki saptanmıştır, ikinci SSGİ denemesinde ise saptanmamıştır(210). Otistik çocuk ve ergenlerde düşük doz fluoksetinin repetitif davranışlar

üzerine etkinliğini ve güvenliğini inceleyen randomize kontrollü SOFİA çalışmasında, 78 kişiden oluşan fluoksetin alan gruptaki katılımcıların %33'ü gastrointestinal semptom geliştirmiştir(plasebo grubunda oran %21)(211).

Çalışmamızda otonomik yan etki geliştiren OSB'li çocuk ve ergenler örneklemin %42.9'unu oluşturmaktaydı. Bu oran literatüre göre daha yüksekti. Daha önceki çalışmalarda aktivasyon yan etkisi gibi ilaç tedavisinin kesilmesine yol açan yan etkilere daha fazla odaklanıldığı için, otonomik yan etkiler gözden kaçırılmış olabilir. Otonomik yan etkinin bildirilmesi, kişinin kendini ifade etme becerisi ile direkt olarak ilişkilidir. Bu nedenle, OSB şiddetinin ve eşlik eden zihinsel yetersizliğin daha ağır olduğu, konuşma ve iletişim becerisinin kısıtlı olduğu örneklemelerde otonomik yan etkiler daha düşük saptanmış olabilir. Çalışmamızda 42 OSB'li olgunun 27'sinde konuşma ve iletişim becerisi vardı ve 42 OSB'li olgunun 23'ü ÇODÖ'ye göre hafif-orta düzeyde otizm belirtileri sergilemekteydi. Hipotez olarak; konuşma ve iletişim becerisi olan, OSB şiddeti daha az olan, mental düzeyi en azından hafif zihinsel yetersizlik ve daha üst düzeyde olan bireylerde otonomik belirtilerin daha çok bildirileceği varsayımında bulunmuştuk, bulgularımız otonomik belirtilerin OSB şiddeti ile negatif, annede psikiyatrik hastalık varlığı olması ile pozitif ilişkili olduğunu destekledi.

6. GÜÇLÜ YANLAR VE KISITLILIKLAR

OSB’li çocuk ve ergenlerde OSB ile birlikte ortaya çıkan içe atım bozuklukları işlevsellikte daha çok bozulmaya, mevcut tedavilerin düzenli kullanımında aksaklıklara, toplum içerisinde daha çok sosyal zorluklar yaşamalarına, ebeveynlerin hayat kalitesinde düşmelere yol açmaktadır. Literatürdeki SSGİ ajanlarıyla ilgili çalışmalar özellikle OSB’nin çekirdek belirtileri üzerindeki etkinliğini anlamaya odaklanmıştır. Sınırlı sayıda çalışma OSB ile birlikte ortaya çıkan içe atım bozukluklarındaki SSGİ etkinliğine ve güvenilirliğine odaklanmıştır. Bu anlamda yaptığımız çalışma literatürdeki bu boşluğa katkı sağlayacaktır. Çalışmamıza dâhil edilen OSB’li çocuk ve ergenlerin detaylı klinik değerlendirmesi yapılmış olup, etkinlik ve yan etki ölçekleri ebeveynleri ve klinisyenler tarafından düzenli olarak doldurulmuş olan hastalar çalışma örneklemini oluşturmuştur. Hastalar düzenli olarak takip edilmiştir. Polifarmasi kullanan hastalarda SSGİ tedavisinin güvenilirliği konusunda yanılmaya yol açabileceğinden dolayı takip edilen 3 aylık dönemde medikasyon tipleri ve dozlarında değişiklik yapılmamıştır.

Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirirken bir takım kısıtlılıkları da göz önünde bulundurmak gerekir. En önemli kısıtlılığı 42 OSB’li çocuk ve ergenden oluşan retrospektif bir çalışma olmasıdır. İçe atım bozuklukları belirtilerini ebeveynler bazen tanımakta zorluk yaşamaktadırlar. Özellikle de bu tarz bir özel popülasyonda daha da güçleşmektedir. OSB şiddeti ve konuşma becerisi hastalarda farklılık gösterdiği için ebeveyn bildirimine dayalı ölçekler kullanmamız kişinin kendi bildirimine kıyasla vereceği bilgilerden daha az güvenilir olabilmektedir. Katılımcıları dahil ederken tek bir SSGİ türü ile sınırlandırma yapılmamış olup farklı SSGİ türleri reçete edilmiş vakalar da dahil edilmiştir. Ek olarak, ortalama idame dozu dışında, SSRI dozlama programları ayrıntılı olarak analiz edilmemiştir, dozajlama ve titrasyon uygulamaları reçete yazan hekimler arasında farklılık göstermektedir. Bu örnekleme monoterapi olarak SSGİ tedavisi kullanan çocuk sayısı oldukça sınırlı sayıda idi, hastaların çoğu eşlik eden ilaç tedavisi kullanmaktaydı, bu durum da ilaç etkileşimi açısından etkinlik ve güvenilirlik açısından risk oluşturmaktadır.

Çalışmamız; tanımlayıcı, retrospektif, küçük örneklemler ve klinik örneklem içerisindeki SSGİ tedavisi kullanmış olan çocuklardan seçilen bir popülasyondan oluştuğu için çalışma sonuçlarının OSB popülasyonu için genelleştirilmesi zordur. OSB klinik doğası gereği de heterojen ve karmaşık olabilir. Örneğin bir üniversite hastanesi olarak daha şiddetli ve komplike vakalar gelmiş olabilir ve bu nedenle müdahaleye farklı yanıtlar verebilirler.

Ek olarak takip süresinin 12 hafta olması nedeniyle daha uzun vadede ortaya çıkabilecek etki gücündeki değişiklik veya ilaca bağlı gelişebilecek bir yan etkinin gözden çalışmaya dahil edilememesi ile sonuçlanacaktır. Takip sürecinde takipten düşen hastaların sonucunun, kaydedilen son değerlendirmeden sonra değişmiş olması da mümkündür.



7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız ; OSB’li çocuk ve ergenlerde SSGİ’lerin OSB ile birlikte ortaya çıkan içe atım bozukluklarının tedavisinde etkili olduğunu, bu popülasyonda ruhsal ve otonomik yan etkilerin sık olduğunu; özellikle de davranışsal aktivasyonun görece fazla görülen bir yan etki olduğunu ve davranışsal aktivasyonun ilaç kesimine en sık neden olan yan etki olduğunu, davranışsal aktivasyon için verbalizasyondaki artışın risk oluşturabileceğini, otonomik yan etki oluşumu açısından OSB şiddetindeki azalmanın ve annede psikiyatrik hastalık varlığının risk oluşturabileceğini göstermektedir.

Klinisyenler SSGİ başlamayı düşündüğü her OSB’li çocuk ve ergen hastada muhtemel yan etkileri iyi bilmeli ve takip sürecinde iyi sorgulamalıdır. Çalışmamızda elde edilen veriler, hangi hasta popülasyonda ne tür yan etkiler gelişebileceğine dair birtakım öngörülerde bulunmakla birlikte, tüm hastalarda olası yan etkilerin standart bir şekilde sorgulanmasını önermektedir. Psikofarmakolojik tedavi esnasında karşılaşılan yan etkiler tedavi uyumsuzluğu ve başarısızlığının önemli sebeplerinden birisi olduğu bilinmektedir. Yan etkiler konusunda düşük dozla başlangıç yapma ve yavaş titrasyon yönteminin uygulanması, hasta ve hasta yakınlarının tedavi başlangıcında doğru bir şekilde bilgilendirilmesi, bu durumların tedavi süresince dikkatli şekilde takip edilmesi ve tespit edildiğinde doğru şekilde yönetilmesi tedavi uyumu ve tedavi başarısı açısından önem teşkil etmektedir. OSB’li çocuk ve ergenlerde ortaya çıkan içe atım bozukluklarında, SSGİ kullanımının etkinliği, güvenilirliği, bunları yordayan faktörlerin açığa kavuşturulması ve bulguların genelleştirilebilmesi için örneklemin daha geniş olduğu kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. American psychiatric association. diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition DSM-5. 2013.
2. Mazzone L, Ruta L, Reale L. Psychiatric comorbidities in asperger syndrome and high functioning autism: diagnostic challenges. Vol. 11, *Annals of General Psychiatry*. Ann Gen Psychiatry; 2012.
3. Mazzone L, Postorino V, De Peppo L, Fatta L, Lucarelli V, Reale L, et al. Mood symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil*. 2013 Nov;34(11):3699–708.
4. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: Prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47(8):921–9.
5. Amr M, Raddad D, El-Mehesh F, Bakr A, Sallam K AT. Comorbid psychiatric disorders in Arab children with autism spectrum disorders. *Res Aut Spectr Disord*. 2012;(6):240–8.
6. Barnhill GP SM. Attributional style and depression in adolescents with Asperger syndrome. *J Posit Behav Interv*. (3):175–182.
7. Hofvander B, Delorme R, Chaste P, Nydén A, Wentz E, Ståhlberg O, et al. Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry*. 2009 Jun 10;9:35.
8. Simonoff E, Jones CRG, Pickles A, Happé F, Baird G, Charman T. Severe mood problems in adolescents with autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2020 May 17];53(11):1157–66. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1469-7610.2012.02600.x>
9. Rosenberg RE, Kaufmann WE, Law JK, Law PA. Parent Report of Community Psychiatric Comorbid Diagnoses in Autism Spectrum Disorders. *Autism Res Treat* [Internet]. 2011 [cited 2020 May 18];2011. Available from: <http://www.iancommunity>

10. Ghaziuddin M, Ghaziuddin N, Greden J. Depression in Persons with Autism: Implications for Research and Clinical Care. Vol. 32, *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2002. p. 299–306.
11. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child*. 1943;2:217–50.
12. Bellini S. Social Skill Deficits and Anxiety in High-Functioning Adolescents With Autism Spectrum Disorders. *Focus Autism Other Dev Disabl* [Internet]. 2004 May 14 [cited 2020 May 20];19(2):78–86. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10883576040190020201>
13. Lopata C, Toomey JA, Fox JD, Volker MA, Chow SY, Thomeer ML, et al. Anxiety and depression in children with hfasds: Symptom levels and source differences. *J Abnorm Child Psychol*. 2010 Aug;38(6):765–76.
14. van Steensel FJA, Bögels SM, Perrin S. Anxiety Disorders in Children and Adolescents with Autistic Spectrum Disorders: A Meta-Analysis. Vol. 14, *Clinical Child and Family Psychology Review*. Springer; 2011. p. 302–17.
15. Cath DC, Ran N, Smit JH, Van Balkom AJLM, Comijs HC. Symptom overlap between autism spectrum disorder, generalized social anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder in adults: A preliminary case-controlled study. *Psychopathology*. 2007 Dec;41(2):101–10.
16. Hollander E, Soorya L, Wasserman S, Esposito K, Chaplin W, Anagnostou E. Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006 Apr;9(2):209–13.
17. Thorkelson G, Laughlin SF, Turner KS, Ober N, Handen BL. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Monotherapy for Anxiety Disorders in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Chart Review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(9):705–11.
18. Turner M. Annotation: Repetitive Behaviour in Autism: A Review of Psychological Research. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 1999 Sep 1 [cited 2020 May 21];40(6):839–49. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/1469-7610.00502>

19. Mazzone L, Vitiello B. Psychiatric Symptoms and Comorbidities in Autism Spectrum Disorder. 2016. 39–50 p.
20. Stark P, Hardison C. A Review of Multicenter Controlled Studies of Fluoxetine vs. Imipramine and Placebo in Outpatients With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 1985;46:53-8.
21. March JS, Biederman J, Wolkow R, Safferman A, Mardekian J, Cook EH, et al. Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: A multicenter randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 1998 Nov 25;280(20):1752–6.
22. Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher SP, Birmaher B, et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: A randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(7):762–72.
23. Pine DS, Walkup JT, Labellarte MJ, Riddle MA, Greenhill L, Klein R, et al. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2001 Apr 26;344(17):1279–85.
24. Cheung AH, Emslie GJ, Mayes TL. Review of the efficacy and safety of antidepressants in youth depression. Vol. 46, *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. *J Child Psychol Psychiatry*; 2005. p. 735–54.
25. Carlson GA, Mick E. Drug-Induced Disinhibition in Psychiatrically Hospitalized Children. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2020 May 22];13(2):153–63. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/104454603322163871>
26. Baribeau DA, Anagnostou E. An update on medication management of behavioral disorders in autism topical collection on child and adolescent disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2014;16(3).
27. King BH, Hollander E, Sikich L, McCracken JT, Scahill L, Bregman JD, et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: Citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jun;66(6):583–90.

28. Vasa RA, Carroll LM, Nozzolillo AA, Mahajan R, Mazurek MO, Bennett AE, et al. A Systematic Review of Treatments for Anxiety in Youth with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2014 Dec 1;44(12):3215–29.
29. Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD) (Review). 2013;(8).
30. Hollander E, Soorya L, Chaplin W, Anagnostou E, Taylor BP, Ferretti CJ, et al. A double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine for repetitive behaviors and global severity in adult autism spectrum disorders. *Am J Psychiatry*. 2012 Mar 1;169(3):292–9.
31. McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ, Volkmar FR, Heninger GR, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(11):1001–8.
32. Hollander E, Phillips A, Chaplin W, Zagursky K, Novotny S, Wasserman S, et al. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Mar;30(3):582–9.
33. McDougle CJ, Kresch LE, Posey DJ. Repetitive thoughts and behavior in pervasive developmental disorders: Treatment with serotonin reuptake inhibitors. Vol. 30, *Journal of Autism and Developmental Disorders*. *J Autism Dev Disord*; 2000. p. 427–35.
34. Rutter M. Diagnosis and definition of childhood autism. *J Autism Child Schizophr*. 1978 Jun;8(2):139–61.
35. Asperger H. ‘Autistic psychopathy’ in childhood. In: *Autism and Asperger Syndrome*. Cambridge University Press; 2009. p. 37–92.
36. Baron-Cohen S, Scott FJ, Allison C, Williams J, Bolton P, Matthews FE, et al. Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. *Br J Psychiatry*. 2009 Jun;194(6):500–9.
37. Christensen DL, Braun KVN, Baio J, Bilder D, Charles J, Constantino JN, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years. *MMWR Surveill Summ [Internet]*. 2018 [cited 2020 May 23];65(13):1–23.

Available

from:

http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/ss/ss6513a1.htm?s_cid=ss6513a1_w

38. Brugha TS, McManus S, Bankart J, Scott F, Purdon S, Smith J, et al. Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 May;68(5):459–66.
39. Gillberg C, Wing L. Autism: not an extremely rare disorder. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1999 Jun 1 [cited 2020 May 23];99(6):399–406. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0447.1999.tb00984.x>
40. Morbidity and Mortality Weekly Report Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. 2014.
41. Muhle RA, Reed HE, Stratigos KA, Veenstra-VanderWeele J. The emerging clinical neuroscience of autism spectrum disorder a review. Vol. 75, *JAMA Psychiatry*. American Medical Association; 2018. p. 514–23.
42. Kim SH, Macari S, Koller J, Chawarska K. Examining the phenotypic heterogeneity of early autism spectrum disorder: Subtypes and short-term outcomes. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2016 Jan 1;57(1):93–102.
43. E W, G D. Validation of the Phenomenon of Autistic Regression Using Home Videotapes. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(8).
44. Mukaddes Motavalli N. Otizm spektrum bozuklukları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.
45. Dell ML. Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders: Diagnosis, Development, Neurobiology, and Behavior, 3rd Edition, Volumes 1 and 2. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Jun 1;45(6):759–61.
46. Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ. An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. Vol. 33, *Neuroscience Bulletin*. Science Press; 2017. p. 183–93.
47. Gaugler T, Klei L, Sanders SJ, Bodea CA, Goldberg AP, Lee AB, et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nat Genet*. 2014;46(8):881–5.

48. Lai MC, Lombardo M V., Auyeung B, Chakrabarti B, Baron-Cohen S. Sex/Gender Differences and Autism: Setting the Scene for Future Research. Vol. 54, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. Elsevier Inc.; 2015. p. 11–24.
49. Mundy PC, Henderson HA, Inge AP, Coman DC. The modifier model of autism and social development in higher functioning children. *Res Pract Pers with Sev Disabil*. 2007 Jun;32(2):124–39.
50. Rosen TE, Mazefsky CA, Vasa RA, Lerner MD. Co-occurring psychiatric conditions in autism spectrum disorder. Vol. 30, *International Review of Psychiatry*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 40–61.
51. Lai MC, Lombardo M V., Baron-Cohen S. Autism. In: *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2014. p. 896–910.
52. Salazar F, Baird G, Chandler S, Tseng E, O’sullivan T, Howlin P, et al. Co-occurring Psychiatric Disorders in Preschool and Elementary School-Aged Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2015 Aug 27;45(8):2283–94.
53. Sokolova E, Oerlemans AM, Rommelse NN, Groot P, Hartman CA, Glennon JC, et al. A causal and mediation analysis of the comorbidity between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorder (ASD). *J Autism Dev Disord*. 2017 Jun 1;47(6):1595–604.
54. Won H, Mah W, Kim E. Autism spectrum disorder causes, mechanisms, and treatments: Focus on neuronal synapses. Vol. 6, *Frontiers in Molecular Neuroscience*. Front Mol Neurosci; 2013.
55. Schaefer GB. Clinical genetic aspects of ASD spectrum disorders. Vol. 17, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2016.
56. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Nov;68(11):1095–102.
57. Talkowski ME, Minikel EV, Gusella JF. Autism spectrum disorder genetics: Diverse genes with diverse clinical outcomes. Vol. 22, *Harvard Review of Psychiatry*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 65–75.

58. Miles JH. Autism spectrum disorders-A genetics review. Vol. 13, Genetics in Medicine. Genet Med; 2011. p. 278–94.
59. Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of Brain Overgrowth in the First Year of Life in Autism. J Am Med Assoc. 2003 Jul 16;290(3):337–44.
60. Courchesne E, Karns C, Davis H, Neurology RZ-, 2001 undefined. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. AAN Enterp [Internet]. [cited 2020 May 24]; Available from: <https://n.neurology.org/content/57/2/245.short>
61. Courchesne E, Bartholomeusz H, Karns C, Psychiatry JT-B. MRI and head circumference evidence of abnormal brain enlargement in young but not adult autistic patients.
62. Piven J, Elison JT, Zylka MJ. Toward a conceptual framework for early brain and behavior development in Autism. Vol. 22, Molecular Psychiatry. Nature Publishing Group; 2017. p. 1–10.
63. Vogt D, Cho KKA, Lee AT, Sohal VS, Rubenstein JLR. The Parvalbumin/Somatostatin Ratio Is Increased in Pten Mutant Mice and by Human PTEN ASD Alleles. Cell Rep. 2015 May 12;11(6):944–56.
64. Casanova MF, van Kooten IAJ, Switala AE, van Engeland H, Heinsen H, Steinbusch HWM, et al. Minicolumnar abnormalities in autism. Acta Neuropathol. 2006 Sep;112(3):287–303.
65. Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: A review and integration of findings. Vol. 161, Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine. Arch Pediatr Adolesc Med; 2007. p. 326–33.
66. Lord C, Mulloy C, Wendelboe M, Schopler E. Pre- and perinatal factors in high-functioning females and males with autism. J Autism Dev Disord. 1991;21(2):197–209.
67. Gillberg C, Gillberg IC. Infantile autism: A total population study of reduced optimality in the pre-, peri-, and neonatal period. J Autism Dev Disord. 1983 Jun;13(2):153–66.

68. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bresnahan M, Silverman J, Harlap S, et al. Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(9):1026–32.
69. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. Vol. 8, *Molecular Autism*. BioMed Central Ltd.; 2017.
70. Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders.
71. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: A comprehensive meta-analysis. Vol. 128, *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 2011. p. 344–55.
72. Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz RT, Klin A. Autism and pervasive developmental disorders. Vol. 45, *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. *J Child Psychol Psychiatry*; 2004. p. 135–70.
73. Chugani DC. Neuroimaging and neurochemistry of autism. Vol. 59, *Pediatric Clinics of North America*. *Pediatr Clin North Am*; 2012. p. 63–73.
74. Rubenstein JLR, Merzenich MM. Model of autism: Increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. Vol. 2, *Genes, Brain and Behavior*. NIH Public Access; 2003. p. 255–67.
75. Spence SJ, Schneider MT. The role of epilepsy and epileptiform eegs in autism spectrum disorders. Vol. 65, *Pediatric Research*. *Pediatr Res*; 2009. p. 599–606.
76. Berg AT, Plioplys S, Tuchman R. Risk and correlates of autism spectrum disorder in children with epilepsy: A community-based study. *J Child Neurol*. 2011 May;26(5):540–7.
77. Yasuhara A. Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD). *Brain Dev*. 2010 Nov;32(10):791–8.
78. Boutros NN, Lajiness-O'Neill R, Zillgitt A, Richard AE, Bowyer SM. EEG changes associated with autistic spectrum disorders [Internet]. Vol. 1, *Neuropsychiatric Electrophysiology*. BioMed Central Ltd.; 2015 [cited 2020 May 25]. p. 3. Available from: <http://npejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40810-014-0001-5>

79. Schanen NC. Epigenetics of autism spectrum disorders. [cited 2020 May 25]; Available from: https://academic.oup.com/hmg/article-abstract/15/suppl_2/R138/625098
80. Lo WS, Trievel RC, Rojas JR, Duggan L, Hsu JY, Allis CD, et al. Phosphorylation of serine 10 in histone H3 is functionally linked in vitro and in vivo to Gcn5-mediated acetylation at lysine 14. *Mol Cell*. 2000;5(6):917–26.
81. Nardone S, Elliott E. The interaction between the immune system and epigenetics in the etiology of autism spectrum disorders. Vol. 10, *Frontiers in Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2016.
82. Grafodatskaya D, Chung B, Szatmari P, Weksberg R. Autism spectrum disorders and epigenetics. Vol. 49, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry; 2010. p. 794–809.
83. Onore C, Careaga M, Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. Vol. 26, *Brain, Behavior, and Immunity*. Academic Press; 2012. p. 383–92.
84. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2020 May 25];57(1):67–81. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.20315>
85. Morgan JT, Chana G, Pardo CA, Achim C, Semendeferi K, Buckwalter J, et al. Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. *Biol Psychiatry*. 2010 Aug 15;68(4):368–76.
86. Theoharides TC, Kempuraj D, Redwood L. Autism: An emerging “neuroimmune disorder” in search of therapy. Vol. 10, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Expert Opin Pharmacother; 2009. p. 2127–43.
87. Hsiao EY, McBride SW, Chow J, Mazmanian SK, Patterson PH. Modeling an autism risk factor in mice leads to permanent immune dysregulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Jul 31;109(31):12776–81.

88. Gadow KD, Devincent CJ, Pomeroy J, Azizian A. Psychiatric symptoms in preschool children with PDD and clinic and comparison samples. *J Autism Dev Disord*. 2004 Aug;34(4):379–93.
89. Mandell DS, Morales KH, Marcus SC, Stahmer AC, Doshi J, Polsky DE. Psychotropic medication use among medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3).
90. Gurney JG, McPheeters ML, Davis MM. Parental report of health conditions and health care use among children with and without autism: National survey of children's health. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(8):825–30.
91. Croen LA, Shankute N, Davignon M, Massolo ML, Yoshida C. Demographic and Clinical Characteristics Associated with Engagement in Behavioral Health Treatment Among Children with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2017 Nov 1;47(11):3347–57.
92. Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Aug 1;60(8):837–44.
93. Dekker MC, Koot HM. DSM-IV disorders in children with borderline to moderate intellectual disability. I: Prevalence and impact. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(8):915–22.
94. van Steensel FJA, Bögels SM, de Bruin EI. Psychiatric Comorbidity in Children with Autism Spectrum Disorders: A Comparison with Children with ADHD. *J Child Fam Stud*. 2013;22(3):368–76.
95. Kerns CM, Kendall PC, Berry L, Souders MC, Franklin ME, Schultz RT, et al. Traditional and atypical presentations of anxiety in youth with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2014 Oct 11;44(11):2851–61.
96. White SW, Lerner MD, McLeod BD, Wood JJ, Ginsburg GS, Kerns C, et al. Anxiety in Youth With and Without Autism Spectrum Disorder: Examination of Factorial Equivalence. *Behav Ther*. 2015 Jan 1;46(1):40–53.

97. Kerns CM, Rump K, Worley J, McVey A, Herrington J, Miller J. The Differential Diagnosis of Anxiety Disorders in Cognitively-Able Youth With Autism. *Cogn Behav Pract*. 2016 Nov 1;23(4):530–47.
98. Kerns CM, Renno P, Storch EA, Kendall PC, Wood JJ. Anxiety in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Evidence-Based Assessment and Treatment. *Anxiety in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Evidence-Based Assessment and Treatment*. 2017. 1–258 p.
99. Costello EJ, Egger HL, Angold A. The developmental epidemiology of anxiety disorders: Phenomenology, prevalence, and comorbidity. Vol. 14, *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am; 2005. p. 631–48.
100. Somers JM, Goldner EM, Waraich P, Hsu L. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: A systematic review of the literature. Vol. 51, *Canadian Journal of Psychiatry*. Canadian Psychiatric Association; 2006. p. 100–13.
101. Ung D, Wood JJ, Ehrenreich-May J, Arnold EB, Fujii C, Renno P, et al. Clinical characteristics of high-functioning youth with autism spectrum disorder and anxiety. *Neuropsychiatry (London)*. 2013 Apr;3(2):147–57.
102. White SW, Oswald D, Ollendick T, Scahill L. Anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders. Vol. 29, *Clinical Psychology Review*. Clin Psychol Rev; 2009. p. 216–29.
103. Wood JJ, Gadow KD. Exploring the Nature and Function of Anxiety in Youth with Autism Spectrum Disorders. *Clin Psychol Sci Pract*. 2010 Dec;17(4):281–92.
104. Kerns CM, Kendall PC. The Presentation and Classification of Anxiety in Autism Spectrum Disorder. *Clin Psychol Sci Pract*. 2012 Dec 1;19(4):323–47.
105. Caron C, Rutter M. Comorbidity in Child Psychopathology: Concepts, Issues and Research Strategies. *J Child Psychol Psychiatry*. 1991 Nov 1;32(7):1063–80.
106. Scherff A, Taylor M, Eley TC, Happé F, Charman T, Ronald A. What causes internalising traits and autistic traits to co-occur in adolescence? A community-based twin study. *J Abnorm Child Psychol*. 2014;42(4):601–10.

107. Mayes SD, Calhoun SL, Aggarwal R, Baker C, Mathapati S, Molitoris S, et al. Unusual fears in children with autism. *Res Autism Spectr Disord*. 2013 Jan 1;7(1):151–8.
108. Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, Davis NO, Dinh E, Morgan J, et al. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: Interview development and rates of disorders. *J Autism Dev Disord*. 2006 Oct;36(7):849–61.
109. Bellini S. The Development of Social Anxiety in Adolescents With Autism Spectrum Disorders. *Focus Autism Other Dev Disabl* [Internet]. 2006 Aug 14 [cited 2020 May 30];21(3):138–45. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10883576060210030201>
110. Bellini S. Social Skill Deficits and Anxiety in High-Functioning Adolescents With Autism Spectrum Disorders. *Focus Autism Other Dev Disabl* [Internet]. 2004 May 14 [cited 2020 May 30];19(2):78–86. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10883576040190020201>
111. Tantam D. Psychological Disorder in Adolescents and Adults with Asperger Syndrome. *Autism* [Internet]. 2000 Mar 30 [cited 2020 May 30];4(1):47–62. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1362361300004001004>
112. Rodgers J, Glod M, Connolly B, McConachie H. The relationship between anxiety and repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2012 Nov;42(11):2404–9.
113. Green SA, Ben-Sasson A. Anxiety disorders and sensory over-responsivity in children with autism spectrum disorders: Is there a causal relationship? Vol. 40, *Journal of Autism and Developmental Disorders*. Springer; 2010. p. 1495–504.
114. Matson JL, Fodstad JC. The treatment of food selectivity and other feeding problems in children with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord*. 2009 Apr 1;3(2):455–61.
115. Johnco C, Storch EA. Anxiety in youth with autism spectrum disorders: Implications for treatment. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(11):1343–52.

116. Vasa RA, Kalb L, Mazurek M, Kanne S, Freedman B, Keefer A, et al. Age-related differences in the prevalence and correlates of anxiety in youth with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord*. 2013 Nov 1;7(11):1358–69.
117. Weisbrot DM, Gadow KD, DeVincent CJ, Pomeroy J. The presentation of anxiety in children with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005 Jun;15(3):477–96.
118. Davis TE, Hess JA, Moree BN, Fodstad JC, Dempsey T, Jenkins WS, et al. Anxiety symptoms across the lifespan in people diagnosed with Autistic Disorder. *Res Autism Spectr Disord*. 2011 Jan 1;5(1):112–8.
119. Strang JF, Kenworthy L, Daniolos P, Case L, Wills MC, Martin A, et al. Depression and anxiety symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorders without intellectual disability. *Res Autism Spectr Disord*. 2012 Jan;6(1):406–12.
120. Mazurek MO, Kanne SM. Friendship and internalizing symptoms among children and adolescents with ASD. *J Autism Dev Disord*. 2010 Dec;40(12):1512–20.
121. Gadow KD, Devincent CJ, Pomeroy J, Azizian A. Comparison of DSM-IV symptoms in elementary school-age children with PDD versus clinic and community samples. *Autism*. 2005;9(4):392–415.
122. Sukhodolsky DG, Scahill L, Gadow KD, Arnold LE, Aman MG, McDougle CJ, et al. Parent-rated anxiety symptoms in children with pervasive developmental disorders: Frequency and association with core autism symptoms and cognitive functioning. *J Abnorm Child Psychol*. 2008 Jan;36(1):117–28.
123. Gotham K, Bishop SL, Hus V, Huerta M, Lund S, Buja A, et al. Exploring the relationship between anxiety and insistence on sameness in autism spectrum disorders. *Autism Res*. 2013 Feb;6(1):33–41.
124. Hallett V, Ronald A, Colvert E, Ames C, Woodhouse E, Lietz S, et al. Exploring anxiety symptoms in a large-scale twin study of children with autism spectrum disorders, their co-twins and controls. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2013 Nov;54(11):1176–85.

125. Vasa RA, Mazurek MO. An update on anxiety in youth with autism spectrum disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2015;28(2):83–90.
126. Bar-Haim Y, Lamy D, Pergamin L, Bakermans-Kranenburg MJ, Van Ijzendoorn MH. Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: A meta-analytic study. Vol. 133, *Psychological Bulletin*. Psychol Bull; 2007. p. 1–24.
127. Sharma S, Woolfson LM, Hunter SC. Maladaptive cognitive appraisals in children with high-functioning autism: Associations with fear, anxiety and theory of mind. *Autism*. 2014;18(3):244–54.
128. White SW, Mazefsky CA, Dichter GS, Chiu PH, Richey JA, Ollendick TH. Social-cognitive, physiological, and neural mechanisms underlying emotion regulation impairments: Understanding anxiety in autism spectrum disorder. *Int J Dev Neurosci*. 2014;39(C):22–36.
129. Mazefsky CA, Herrington J, Siegel M, Scarpa A, Maddox BB, Scahill L, et al. The role of emotion regulation in autism spectrum disorder. Vol. 52, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry; 2013. p. 679–88.
130. Gillott A, Standen PJ. Levels of anxiety and sources of stress in adults with autism. *J Intellect Disabil*. 2007 Dec;11(4):359–70.
131. Hollocks MJ, Howlin P, Papadopoulos AS, Khondoker M, Simonoff E. Differences in HPA-axis and heart rate responsiveness to psychosocial stress in children with autism spectrum disorders with and without co-morbid anxiety. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;46:32–45.
132. Bitsika V, Sharpley CF, Sweeney JA, McFarlane JR. HPA and SAM axis responses as correlates of self- vs parental ratings of anxiety in boys with an Autistic Disorder. *Physiol Behav*. 2014 Mar 29;127:1–7.
133. Kushki A, Drumm E, Pla Mobarak M, Tanel N, Dupuis A, Chau T, et al. Investigating the Autonomic Nervous System Response to Anxiety in Children with Autism Spectrum Disorders. *PLoS One*. 2013 Apr 5;8(4).

134. South M, Larson MJ, White SE, Dana J, Crowley MJ. Better fear conditioning is associated with reduced symptom severity in autism spectrum disorders. *Autism Res.* 2011 Dec;4(6):412–21.
135. Nes RB, Røysamb E, Reichborn-Kjennerud T, Harris JR, Tambs K. Symptoms of anxiety and depression in young adults: Genetic and environmental influences on stability and change. *Twin Res Hum Genet.* 2007 Jun;10(3):450–61.
136. Ginsburg GS, Schlossberg MC. Family-based treatment of childhood anxiety disorders. *Int Rev Psychiatry.* 2002;14(2):143–54.
137. Conner CM, Maddox BB, White SW. Parents' state and trait anxiety: Relationships with anxiety severity and treatment response in adolescents with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2013 Aug;43(8):1811–8.
138. Mazefsky CA, Conner CM, Oswald DP. Association between depression and anxiety in high-functioning children with autism spectrum disorders and maternal mood symptoms. *Autism Res.* 2010;3(3):120–7.
139. Cohen IL, Tsiouris JA. Maternal recurrent mood disorders and high-functioning autism. *J Autism Dev Disord.* 2006 Nov;36(8):1077–88.
140. Dalton KM, Nacewicz BM, Johnstone T, Schaefer HS, Gernsbacher MA, Goldsmith HH, et al. Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nat Neurosci.* 2005 Apr;8(4):519–26.
141. Monk CS, Weng SJ, Wiggins JL, Kurapati N, Louro HMC, Carrasco M, et al. Neural circuitry of emotional face processing in autism spectrum disorders. *J Psychiatry Neurosci.* 2010;35(2):105–14.
142. Kleinhans NM, Richards T, Weaver K, Johnson LC, Greenson J, Dawson G, et al. Association between amygdala response to emotional faces and social anxiety in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia.* 2010 Oct;48(12):3665–70.
143. Corbett BA, Carmean V, Ravizza S, Wendelken C, Henry ML, Carter C, et al. A functional and structural study of emotion and face processing in children with autism. *Psychiatry Res - Neuroimaging.* 2009 Sep 30;173(3):196–205.

144. Juranek J, Felipek PA, Berenji GR, Modahl C, Osann K, Spence MA. Association between amygdala volume and anxiety level: Magnetic resonance imaging (MRI) study in autistic children. *J Child Neurol*. 2006 Dec;21(12):1051–8.
145. Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, Birmaher B, Compton SN, Sherrill JT, et al. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med*. 2008 Dec 25;359(26):2753–66.
146. Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, et al. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: Results from the national comorbidity survey replication-adolescent supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Oct;49(10):980–9.
147. Melvin GA, Dudley AL, Gordon MS, Ford S, Taffe J, Tonge BJ. What happens to depressed adolescents? A follow-up study into early adulthood. *J Affect Disord*. 2013;151(1):298–305.
148. Ghaziuddin M, Greden J. Depression in children with autism/pervasive developmental disorders: A case-control family history study. *J Autism Dev Disord*. 1998;28(2):111–5.
149. Lainhart JE, Folstein SE. Affective disorders in people with autism: A review of published cases. Vol. 24, *Journal of Autism and Developmental Disorders*. Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers; 1994. p. 587–601.
150. Chandrasekhar T, Sikich L. Challenges in the diagnosis and treatment of depression in autism spectrum disorders across the lifespan. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(2):219–27.
151. Stewart ME, Barnard L, Pearson J, Hasan R, O'Brien G. Presentation of depression in autism and Asperger syndrome: A review. Vol. 10, *Autism*. Autism; 2006. p. 103–16.
152. Gadow KD, DeVinent C, Schneider J. Predictors of psychiatric symptoms in children with an autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2008 Oct;38(9):1710–20.
153. Ghaziuddin M, Alessi N, Greden JF. Life events and depression in children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 1995 Oct;25(5):495–502.

154. Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ, Ahuja M, Smith LA. Anxiety, depression, and irritability in children with autism relative to other neuropsychiatric disorders and typical development. *Res Autism Spectr Disord*. 2011 Jan;5(1):474–85.
155. Turygin NC, Matson JL, MacMillan K, Konst M. The Relationship Between Challenging Behavior and Symptoms of Depression in Intellectually Disabled Adults with and without Autism Spectrum Disorders. *J Dev Phys Disabil*. 2013 Aug 17;25(4):475–84.
156. Charlot L, Deutsch CK, Albert A, Hunt A, Connor DF, McIlvane WJ. Mood and anxiety symptoms in psychiatric inpatients with autism spectrum disorder and depression. *J Ment Health Res Intellect Disabil*. 2008;1(4):238–53.
157. neuropsychology of autism | Brain | Oxford Academic [Internet]. [cited 2020 Jun 1]. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/119/4/1377/327396>
158. MJ H, CR J, A P, G B, F H, T C, et al. The Association Between Social Cognition and Executive Functioning and Symptoms of Anxiety and Depression in Adolescents With Autism Spectrum Disorders. *Autism Res*. 2014;7(2).
159. Gotham K, Bishop SL, Brunwasser S, Lord C. Rumination and perceived impairment associated with depressive symptoms in a verbal adolescent-adult ASD sample. *Autism Res*. 2014;7(3):381–91.
160. Robinson MS, Alloy LB. Negative cognitive styles and stress-reactive rumination interact to predict depression: A prospective study. *Cognit Ther Res*. 2003 Jun;27(3):275–91.
161. Pouw LBC, Rieffe C, Stockmann L, Gadow KD. The link between emotion regulation, social functioning, and depression in boys with ASD. *Res Autism Spectr Disord*. 2013;7(4):549–56.
162. Geller DA. Obsessive-Compulsive and Spectrum Disorders in Children and Adolescents. Vol. 29, *Psychiatric Clinics of North America*. Psychiatr Clin North Am; 2006. p. 353–70.

163. Delorme R, Golmard JL, Chabane N, Millet B, Krebs MO, Mouren-Simeoni MC, et al. Admixture analysis of age at onset in obsessive - Compulsive disorder. *Psychol Med*. 2005;35(2):237–43.
164. Scahill L, Kano Y, King RA, Carlson A, Peller A, LeBrun U, et al. Influence of age and tic disorders on obsessive-compulsive disorder in a pediatric sample. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003;13(SUPPL. 1).
165. Mirenda P, Smith IM, Vaillancourt T, Georgiades S, Duku E, Szatmari P, et al. Validating the repetitive behavior scale-revised in young children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2010 Dec;40(12):1521–30.
166. Scahill L, Dimitropoulos A, McDougle CJ, Aman MG, Feurer ID, McCracken JT, et al. Children's Yale-Brown obsessive compulsive scale in autism spectrum disorder: Component structure and correlates of symptom checklist. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(1).
167. Bishop SL, Hus V, Duncan A, Huerta M, Gotham K, Pickles A, et al. Subcategories of restricted and repetitive behaviors in children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2013 Jun;43(6):1287–97.
168. Turner-Brown LM, Lam KSL, Holtzclaw TN, Dichter GS, Bodfish JW. Phenomenology and measurement of circumscribed interests in autism spectrum disorders. *Autism*. 2011 Jul;15(4):437–56.
169. Bearss K, Taylor CA, Aman MG, Whittemore R, Lecavalier L, Miller J, et al. Using qualitative methods to guide scale development for anxiety in youth with autism spectrum disorder. *Autism*. 2016 Aug 1;20(6):663–72.
170. Scahill L, McDougle CJ, Williams SK, Dimitropoulos A, Aman MG, McCracken JT, et al. Children's yale-brown obsessive compulsive scale modified for pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Sep 1;45(9):1114–23.
171. Lewin AB, Wood JJ, Gunderson S, Murphy TK, Storch EA. Phenomenology of Comorbid Autism Spectrum and Obsessive-Compulsive Disorders Among Children. *J Dev Phys Disabil*. 2011 Dec;23(6):543–53.

172. Ruta L, Mugno D, D'Arrigo VG, Vitiello B, Mazzone L. Obsessive-compulsive traits in children and adolescents with Asperger syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Jan;19(1):17–24.
173. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry DA. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2002.
174. Murray ML, Wong ICK, Thompson M. Do selective serotonin reuptake inhibitors cause suicide?:Antidepressant prescribing to children and adolescents by GPs has fallen since CSM advice. Vol. 330, *BMJ*. *BMJ*; 2005. p. 1151.
175. Safer DJ, Zito JM. Treatment-emergent adverse events from selective serotonin reuptake inhibitors by age group: Children versus adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Feb;16(1–2):159–69.
176. Goodyer I, Dubicka B, Wilkinson P, Kelvin R, Roberts C, Byford S, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and routine specialist care with and without cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression: Randomised controlled trial. *Br Med J*. 2007 Jul 21;335(7611):142–6.
177. Riddle MA, King RA, Hardin MT, Scahill L, Ort SI, Chappell P, et al. Behavioral Side Effects of Fluoxetine in Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1990 Apr 1;1(3):193–8.
178. Walkup J, Labellarte M. Complications of SSRI treatment. Vol. 11, *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. Mary Ann Liebert Inc.; 2001. p. 1–4.
179. Martin A, Young C, Leckman JF, Mukonoweshuro C, Rosenheck R, Leslie D. Age effects on antidepressant-induced manic conversion. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004 Aug;158(8):773–80.
180. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Mar;63(3):332–9.
181. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Davis JM, Mann JJ. Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment: Reanalysis of the randomized placebo-controlled studies of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Jun;69(6):580–7.

182. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 297, *Journal of the American Medical Association*. JAMA; 2007.
183. Garland EJ, Baerg EA. Amotivational syndrome associated with selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001;11(2):181–6.
184. Aman MG, Lam KSL, Van Bourgondien ME. Medication patterns in patients with autism: Temporal, regional, and demographic influences. Vol. 15, *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; 2005. p. 116–26.
185. Oswald DP, Sonenklar NA. Medication use among children with autism-spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007 Jun;17(3):348–55.
186. Rosenberg RE, Mandell DS, Farmer JE, Law JK, Marvin AR, Law PA. Psychotropic medication use among children with autism spectrum disorders enrolled in a national registry, 2007-2008. *J Autism Dev Disord*. 2010 Mar;40(3):342–51.
187. Aman MG, Lam KSL, Collier-Crespin A. Prevalence and Patterns of Use of Psychoactive Medicines among Individuals with Autism in the Autism Society of Ohio. Vol. 33, *Journal of Autism and Developmental Disorders*. *J Autism Dev Disord*; 2003. p. 527–34.
188. NAMEROW LB, THOMAS P, BOSTIC JQ, PRINCE J, MONUTEAUX MC. Use of Citalopram in Pervasive Developmental Disorders. *J Dev Behav Pediatr* [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2020 Jun 3];24(2):104–8. Available from: <http://journals.lww.com/00004703-200304000-00005>
189. Couturier JL, Nicolson R. A retrospective assessment of citalopram in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2002;12(3):243–8.
190. Martin A, Koenig K, Anderson GM, Scahill L. Low-dose fluvoxamine treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: A prospective, open-label study. *J Autism Dev Disord*. 2003 Feb;33(1):77–85.

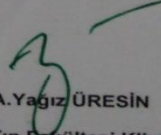
191. Williams K, Wheeler DM, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). In: Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd; 2010.
192. Vasa RA, Mazurek MO, Mahajan R, Bennett AE, Bernal MP, Nozzolillo AA, et al. Assessment and treatment of anxiety in youth with Autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2016 Feb 1;137:S115–23.
193. Accordino RE, Kidd C, Politte LC, Henry CA, McDougale CJ. Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2016;17(7):937–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2016.1154536>
194. Gordon CT, State RC, Nelson JE, Hamburger SD, Rapoport JL. A Double-blind Comparison of Clomipramine, Desipramine, and Placebo in the Treatment of Autistic Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(6):441–7.
195. Sanchez LE, Campbell M, Small AM, Cueva JE, Armenteros JL, Adams PB. A Pilot Study of Clomipramine in Young Autistic Children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(4):537–44.
196. Schopler E, Reichler R, Rochen Renner B. The childhood autism rating scale. *West Psychol Serv*. 1988;
197. Baykara B, Avcil S, Demiral Y. Türk Psikiyatri Dergisi 2016;27(4):266-74 Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması 2 Seçil İNCEKAŞ GASSALOĞLU.
198. Chambers WJ, Puig-Antich J, Hirsch M, Paez P, Ambrosini PJ, Tabrizi MA, et al. The Assessment of Affective Disorders in Children and Adolescents by Semistructured Interview: Test-Retest Reliability of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Present Episode Version. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42(7):696–702.
199. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(7):980–8.

200. Ünal F, Öktem F, Çuhadaroğlu FÇ, Kültür SEÇ, Akdemir D, Özdemir DF, et al. 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. 2019;30(1):42–50.
201. Beneke M, Rasmus W. “Clinical Global Impressions” (ECDEU): Some critical comments. *Pharmacopsychiatry*. 1992;25(4):171–6.
202. Goodman R. The strengths and difficulties questionnaire: A research note. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 1997 Jul;38(5):581–6.
203. Goodman R. The Extended Version of the Strengths and Difficulties Questionnaire as a Guide to Child Psychiatric Caseness and Consequent Burden. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 1999 Jul 28 [cited 2020 Jun 4];40(5):791–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1469-7610.00494>
204. Güçler ve Güçlükler Anketi | TOAD [Internet]. [cited 2020 Jun 4]. Available from: <https://toad.halileksi.net/olcek/gucler-ve-guclukler-anketi>
205. Aman M, Singh N, Stewart A, Field C. The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *Am J Ment Defic*. 1985;89(5):485- 491.
206. Sucuoğlu B. Sorun Davranışlar Kontrol Listesi Türkçe Formunun Psikometrik Özelliklerinin İncelenmesi. *Türk Psikol Derg*. 2003;18(52):77–96.
207. Lingjærde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale: A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross- sectional study of side effects in neuroleptic- treated patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1987;76:1–100.
208. Kostakoğlu A. Şizofrenik hastalarda olanzapin ve klorpromazinin etki ve emniyetinin karşılaştırılması. *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi*; 1998.
209. Henry CA, Steingard R, Venter J, Guptill J, Halpern EF, Bauman M. Treatment outcome and outcome associations in children with pervasive developmental disorders treated with selective serotonin reuptake inhibitors: A chart review [Internet]. Vol. 16, *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. J Child Adolesc

- Psychopharmacol; 2006 [cited 2020 Aug 21]. p. 187–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16553539/>
210. Henry CA, Shervin D, Neumeyer A, Steingard R, Spybrook J, Choueiri R, et al. Retrial of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Children with Pervasive Developmental Disorders: A Retrospective Chart Review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2020 Aug 21];19(2):111–7. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cap.2008.037>
 211. Herscu P, Handen BL, Arnold LE, Snape MF, Bregman JD, Ginsberg L, et al. The SOFIA Study: Negative Multi-center Study of Low Dose Fluoxetine on Repetitive Behaviors in Children and Adolescents with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2019;(2). Available from: <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04120-y>
 212. Strawn JR, Mills JA, Sauley BA, Welge JA. The Impact of Antidepressant Dose and Class on Treatment Response in Pediatric Anxiety Disorders: A Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2020 Aug 20];57(4):235-244.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000000/>
 213. Varigonda AL, Jakubowski E, Taylor MJ, Freemantle N, Coughlin C, Bloch MH. Systematic Review and Meta-Analysis: Early Treatment Responses of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Pediatric Major Depressive Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2020 Aug 20];54(7):557–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26088660/>
 214. DeLong GR, Ritch CR, Burch S. Fluoxetine response in children with autistic spectrum disorders: Correlation with familial major affective disorder and intellectual achievement. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2002 Oct [cited 2020 Aug 21];44(10):652–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12418789/>
 215. Wilens TE, Biederman J, Kwon A, Chase R, Greenberg L, Mick E, et al. A Systematic Chart Review of the Nature of Psychiatric Adverse Events in Children and Adolescents Treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors [Internet]. Vol. 13, *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. Mary Ann Liebert Inc.; 2003 [cited 2020 Aug 22]. p. 143–52. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/104454603322163862>

216. DeLong GR, Teague LA, Kamran MMS. Effects of fluoxetine treatment in young children with idiopathic autism. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 1998 [cited 2020 Aug 21];40(8):551–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9746008/>
217. Owley T, Walton L, Salt J, Guter SJ, Winnega M, Leventhal BL, et al. An open-label trial of escitalopram in pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005 Apr 1;44(4):343–8.
218. Studies on the adverse effects of fluvoxamine treatment in children with autistic disorder: Correlation with genetic polymorphism in serotonin related genes | Request PDF [Internet]. [cited 2020 Aug 21]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/10753107_Studies_on_the_adverse_effects_of_fluvoxamine_treatment_in_children_with_autistic_disorder_Correlation_with_genetic_polymorphism_in_serotonin_related_genes
219. Steingard RJ, Zimnitzky B, DeMaso DR, Bauman ML, Bucci JP. Sertraline treatment of transition-associated anxiety and agitation in children with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 1997 [cited 2020 Aug 22];7(1):9–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9192538/>
220. Liebowitz MR, Turner SM, Piacentini J, Beidel DC, Clarvit SR, Davies SO, et al. Fluoxetine in children and adolescents with OCD: A placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Dec 1;41(12):1431–8.
221. Damore J, Stine J, Brody L. Medication-induced hypomania in Asperger's disorder [3] [Internet]. Vol. 37, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. Elsevier Inc.; 1998 [cited 2020 Aug 21]. p. 248–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9519626/>
222. WOZNIAK J, BIEDERMAN J, FARAONE S V., FRAZIER J, KIM J, MILLSTEIN R, et al. Mania in Children With Pervasive Developmental Disorder Revisited. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Nov 1;36(11):1552–9.
223. Induction of mania with serotonin reuptake inhibitors. [Internet]. [cited 2020 Aug 22]. Available from: <https://www.medscape.com/medline/abstract?pmid=8959466>

EKLER**EK 1**

	T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
Sayı : 397 Konu: Dr. Öğr. Üyesi İlyas KAYA hk.		Tarih : 22.03.2019
 Sayın Dr. Öğr. Üyesi İlyas KAYA Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları		
İlgi: Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 05/03/2019 gün ve 47001 sayılı yazısı		
Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Nurgül BAKMAN' ın yürüteceği 2019/372 dosya numaralı "Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda antidepresan ilaç kullanımı ve sonuçları: Dosya tarama çalışması" başlıklı çalışma kurulumuzun 15/03/2019 tarih ve 05 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.		
Bilgilerinizi rica ederim.		
 Prof. Dr. A.Yagız ÜRESİN İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı		
Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu		

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda antidepresan ilaç kullanımı ve sonuçları: Dosya tarama çalışması"			
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi İlyas KAYA			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı			
DESTEKLEYİCİ	---			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
	Yüksek Doz Araştırması	☐		
	Diğer ise belirtiniz :			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	ÇOK MERKEZLİ	ULUSAL	ULUSLARARASI
	☒	☐	☒	☐

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda antidepresan ilaç kullanımı ve sonuçları: Dosya tarama çalışması"
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	☒		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☒		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒			
	BİYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐			
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	DİĞER:	☒	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgular Raporu Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD		
	Karar No:05	Tarih: 15/03/2019			
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında görevli Dr. Öğr. Üyesi İlyas KAYA' nın sorumluluğunda ve Dr. Nurgül BAKMAN' ın yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU									
ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *		Katılım **	İmza	
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İZİMLİ
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Sevdâ ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile ilişki
 ** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığından izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

EK 2**SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU**

Adı Soyadı:

Cinsiyeti: K() E()

Yaşı:

Kardeş Sayısı:

Sınıfı:.....sınıf

kaynaştırma() öas() oçem() iş uygulama()

Dosya no:

Tarih:

Telefon:

ANNE:

Yaşı:

Tahsil: 1-Yok () 2-Okuryazar () 3-İlkokul () 4-Ortaokul () 5- Lise () 6-Üniversite ()

Meslek: 1- Çalışmıyor 2- İşçi 3- Memur 4- Serbest

Sağlık Durumu: 1-Sağlıklı

2- Tıbbi Hastalık.....

3- Psikiyatrik Hastalık.....

Tedavi:

fayda: var () yok() kısmi()

BABA:

Yaşı:

Tahsil: 1-Yok () 2-Okuryazar () 3-İlkokul () 4-Ortaokul () 5- Lise () 6-Üniversite ()

Meslek: 1- Çalışmıyor 2- İşçi 3- Memur 4- Serbest

Sağlık Durumu: 1-Sağlıklı

2- Tıbbi Hastalık.....

3- Psikiyatrik Hastalık.....

Tedavi:

fayda: var() yok() kısmi()

Aile gelir Durumu: asgari ve altı () asgari üstü ()

Akraba Evliliği:

1- Var

2- Yok

Ayrılık var ise kaç yıldır ve çocuk kiminle kalıyor belirtiniz)

GELİŞİMSEL ÖZELLİKLER:

Konuşma(şu anki kendini ifade becerisi):

Özbakım becerisi: bağımlı() bağımsız()

OSB şiddeti: desteği gerektir-birinci düzey() önemli ölçüde desteği gerektirir-ikinci düzey() çok önemli ölçüde desteği gerektirir-üçüncü düzey()

Dil bozukluğu: var() yok ()

Mental retardasyon: var() yok () puan

Katatoni : var() yok()

Regresyon Öyküsü: var() yok()

Özgeçmiş: Çocuğunuzun tanı konmuş kronik bir hastalığı var mıdır? (epilepsi, genetik sendrom, bilinç kaybına yol açan kafa travması, geniz eti operasyonu...vs.)

Nonpsikiyatrik ilaç kullanımı ve dozları (şuan):

Psikiyatrik komorbid hastalık varlığı:

Psikiyatrik ilaç kullanımı ve dozları:

1.Psikotrop İlaç : 0. Ay: 1.ay: 3.ay:

2.Psikotrop İlaç : 0. Ay: 1.ay: 3.ay:

3.Psikotrop İlaç : 0. Ay: 1.ay: 3.ay:

SSRI dozu: 0. Ay: 1.ay: 3.ay:

KGİ puanı: 0. Ay: 1.ay: 3.ay:

Farmakokinetik etkileşim: var () yok ()

EK 3

UKU YAN ETKİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

1. RUHSAL YAN ETKİLER	0	1	2	3	9	Nedensel İlişki*		
						1	2	3
1.1. Konsantrasyon sorunları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.2. Kuvvetsizlik / Halsizlik / Kolay yorulma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.3. Uyku hali / Sedasyon	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.4. Unutkanlık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.5. Depresyon	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.6. Gerginlik / İç huzursuzluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.7. Uyku Süresinde Uzama	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.8. Uyku Süresinde Azalma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.9. Rüya Görmede Artma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.10. Duygusal Kayıtsızlık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2. NÖROLOJİK YAN ETKİLER								
2.1. Distoni	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.2. Rijidite	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.3. Hipokinezi /Akinezi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.4. Hiperkinezi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.5. Tremor	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.6. Akatizi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.7. Epileptik Nöbetler	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.8. Paresteziler	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3. OTONOMİK YAN ETKİLER								
3.1. Akomodasyon Bozuklukları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.2. Artmış Salivasyon	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.3. Azalmış Salivasyon (Ağızda Kuruluk)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.4. Bulantı / Kusma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.5. İshal	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.6. Kabızlık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.7. İşeme Sorunları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.8. Poliüri / Polidipsi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.9. Ortostatik Baş Dönmesi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.10. Çarpıntı / Taşikardi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.11. Terlemede Artış	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

*Nedensel İlişki

1- Muhtemel değil

2- Mümkün

3- Muhtemel

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendiren:

4. DİĞER YAN ETKİLER	0	1	2	3	9	Nedensel İlişki*		
						1	2	3
4.1. Döküntü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
a- Morbiliform	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b- Petesi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
c- Ürtiker	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
d- Psöriatik	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
e- Sınıflandırılmayan	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.2. Kaşıntı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.3. Fotosensitivite	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.4. Pigmentasyonda Artış	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.5. Kilo Artışı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.6. Kilo Kaybı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.7. Menoraji	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.8. Amenore	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.9. Galaktore	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.10. Jinekomasti	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.11. Cinsel İstekte Artma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.12. Cinsel İstekte Azalma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.13. Ereksiyon Bozukluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.14. Ejekülasyon Bozukluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
a- Prematür	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b- Gec	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.15. Orgazm Sorunları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.16. Vajende Kuruluk	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.17. Baş Ağrısı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
a- Gerilim baş ağrısı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b- Migren	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
c- Diğer	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.18. Fiziksel Bağımlılık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.19. Psikolojik Bağımlılık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

*Nedensel İlişki 1- Muhtemel değil 2- Mümkün 3- Muhtemel

5. YAN ETKİLERİN HASTANIN GÜNLÜK PERFORMANSINI ETKİLEMESİNİN GENEL DEĞERLENDİRİLMESİ

- ☐ 0 Yan etki yok
☐ 1 Hastanın performansını etkilemeyen hafif yan etkiler
☐ 2 Hastanın performansını orta derecede etkileyen yan etkiler
☐ 3 Hastanın performansını belirgin derecede etkileyen yan etkiler

6. DEĞERLENDİRMEYİ YAPAN

- ☐ 1 Hasta ☐ 2 Doktor

7. SONUÇ

- ☐ 0 Herhangi bir şey yapılmaması.
☐ 1 Hastanın daha sık değerlendirilmesi, ilaç dozunda daha sık değişiklik yapılmaması ve/veya yan etkilerin ara sıra ilaçla tedavisi.
☐ 2 İlaç dozunun azaltılması ve/veya yan etkilerin ilaçlarla sürekli tedavisi.
☐ 3 İlacın kesilmesi veya diğer bir ilaçla tedaviye devam edilmesi.

EK 4

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil ☐
2. Hastalık sınırında ☐
3. Hafif düzeyde hasta ☐
4. Orta düzeyde hasta ☐
5. Belirgin düzeyde hasta ☐
6. Ağır hasta ☐
7. Çok ağır hasta ☐

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi ☐
2. Oldukça düzeldi ☐
3. Biraz düzeldi ☐
4. Hiç değişiklik yok ☐
5. Biraz kötüleşti ☐
6. Oldukça kötüleşti ☐
7. Çok kötüleşti ☐

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok ☐
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor ☐
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor ☐
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor ☐

EK 5

GÜÇLER VE GÜÇLÜKLER ANKETİ (SDQ-Tur)

AB 4-16

Her cümle için, Doğru Değil, Kısmen Doğru, Tamamen Doğru kutularından birini işaretleyiniz. Kesinlikle emin olamasanız ya da size anlamsız görünse de elinizden geldiğince tüm cümleleri yanıtlamanız bize yardımcı olacaktır. Lütfen yanıtlarınızı çocuğunuzun son 6 ay içindeki davranışlarını göz önüne alarak veriniz.

Çocuğunuzun Adı:

Kız / Erkek

Doğum Tarihi:

	Doğru Değil	Kısmen Doğru	Kesinlikle Doğru
Diğer insanların duygularını önemser.	☐	☐	☐
Huzursuz, aşırı hareketli, uzun süre kıpırdamadan duramaz.	☐	☐	☐
Sıkça baş ağrısı, karın ağrısı ve bulantıdan yakınır.	☐	☐	☐
Diğer çocuklarla kolayca paylaşır. (yiyecek, oyuncak, kalem v.s.)	☐	☐	☐
Sıkça öfke nöbetleri olur yada aşırı sinirlidir.	☐	☐	☐
Daha çok tek başınadır, yalnız oynama eğilimindedir.	☐	☐	☐
Genellikle söz dinler, erişkinlerin isteklerini yapar.	☐	☐	☐
Birçok kaygısı vardır. Sıkça endişeli görünür.	☐	☐	☐
Eğer birisi incinmiş, morali bozulmuş yada kendini kötü hissediyor ise ona yardımcı olur.	☐	☐	☐
Sürekli elleri ayakları kıpır kıpırdır yada oturduğu yerde kıpırdanıp durur.	☐	☐	☐
En az bir yakın arkadaşı vardır.	☐	☐	☐
Sıkça diğer çocuklarla kavga eder yada onlarla alay eder.	☐	☐	☐
Sıkça mutsuz, kederli yada ağlamaklıdır.	☐	☐	☐
Genellikle diğer çocuklar tarafından sevilir.	☐	☐	☐
Dikkati kolayca dağılır. Yoğunlaşmakta güçlük çeker.	☐	☐	☐
Yeni ortamlarda gergin yada huysuzdur. Kendine güvenini kolayca kaybeder.	☐	☐	☐
Kendinden küçükler iyi davranır.	☐	☐	☐
Sıkça yalan söyler yada hile yapar.	☐	☐	☐
Diğer çocuklar ona takarlar yada onunla alay ederler.	☐	☐	☐
Sıkça başkalarına (anne baba, öğretmen, diğer çocuklar) yardım etmeye istekli olur.	☐	☐	☐
Bir şeyi yapmadan önce düşünür.	☐	☐	☐
Ev, okul yada başka yerlerden çalar.	☐	☐	☐
Erişkinlerle çocuklardan daha iyi geçinir.	☐	☐	☐
Pek çok korkusu var. Kolayca ürker.	☐	☐	☐
Başladığı işi bitirir, dikkat süresi iyidir.	☐	☐	☐

Belirtmek istediğiniz başka düşünce ya da duygunuz var mı?

Lütfen sayfayı çeviriniz - arka sayfada birkaç soru daha var

Genel olarak, çocuğunuzun aşağıdaki alanların birinde ya da daha fazlasında güçlükleri olduğunu düşünüyor musunuz: Duygular, dikkati toplama, davranış yada başkaları ile geçinebilme?

Hayır	Evet-Biraz	Evet-Oldukça Ciddi	Evet-Çok Ciddi
☐	☐	☐	☐

Eğer yanıtınız "evet" ise, lütfen aşağıdaki bu güçlüklerle ilişkin soruları yanıtlayınız.

- Bu güçlükler ne zamandır var?

1 aydan az	1 - 5 ay	6 - 12 ay	Bir yıldan fazla
☐	☐	☐	☐

- Bu güçlükler çocuğunuzu sıkıntıya sokuyor yada moralini bozuyor mu?

Kesinlikle Hayır	Biraz	Oldukça Fazla	Çok Fazla
☐	☐	☐	☐

- Bu güçlükler aşağıdaki alanlarda, çocuğunuzun günlük yaşamını etkiliyor mu?

	Kesinlikle Hayır	Biraz	Oldukça Fazla	Çok Fazla
Ev yaşamı	☐	☐	☐	☐
Arkadaş ilişkileri	☐	☐	☐	☐
Sınıf içi öğrenme	☐	☐	☐	☐
Boş zaman etkinlikleri	☐	☐	☐	☐

- Bu güçlükler size ya da ailenize zorluk yaşıyor mu?

Kesinlikle Hayır	Biraz	Oldukça Fazla	Çok Fazla
☐	☐	☐	☐

İmza:

Tarih:

Anne / Baba / Diğer (lütfen belirtiniz):

Yardımanız için teşekkür ederiz

© Robert Goodman, 2005

EK 6 SORUN DAVRANIŞ KONTROL LİSTESİ

Çocuk Psikiyatrisinde Ölçütler / Ölçekler

Her maddede çok fazla zaman kaybetmeyiniz. Genellikle yaptığınız ilk işaretleme doğru olandır.

	Problem değil	Problem ancak hafif derecede	Ciddi derecede problem	Ağır derecede problem
1. Evde, okulda, işte ve diğer yerlerde aşırı derecede hareketlidir.	0	1	2	3
2. Amaçlı olarak kendisini incitir / kendine zarar verir.	0	1	2	3
3. Kayıtsız, tembel / miskin, hareketsizdir.	0	1	2	3
4. Diğer çocuklara ve yetişkinlere karşı saldırgan (sözel / fiziksel).	0	1	2	3
5. Diğerlerinden ayrı olmayı ister	0	1	2	3
6. Anlamsız, arada sırada tekrarlanan vücut hareketleri vardır.	0	1	2	3
7. Taşkındır (uygun olmayan şekilde gürültülü, hoyrat).	0	1	2	3
8. Uygun olmayan şekilde çılgık atar.	0	1	2	3
9. Aşırı derecede konuşur.	0	1	2	3
10. Öfke nöbetleri vardır.	0	1	2	3
11. Stereotip davranış, anormal, yineleyici hareketleri vardır.	0	1	2	3
12. Dalgın, boşluğa bakar.	0	1	2	3
13. Atılgandır (Düşünmeden hareket eder).	0	1	2	3
14. Çabuk kızar, huysuzdur.	0	1	2	3
15. Huysuz, sakin oturamaz.	0	1	2	3
16. İçe kapanık, yalnız etkinlikleri tercih eder.	0	1	2	3
17. Gârip, tuhaf davranışları vardır.	0	1	2	3
18. İtaatsizdir, kontrol etmek güçtür.	0	1	2	3
19. Uygun olmayan zamanlarda bağırır.	0	1	2	3
20. Sabit yüz ifadesi, duygusal tepkilerinde de yetersizlik vardır.	0	1	2	3
21. Diğerlerini rahatsız eder.	0	1	2	3
22. Yineleyici konuşmaları vardır.	0	1	2	3
23. Oturup etrafı seyretmekten başka bir şey yapmaz.	0	1	2	3
24. İşbirliği yapmaz	0	1	2	3
25. Kederli duygu durumundadır.	0	1	2	3
26. Herhangi bir fiziksel temasa karşı koyar.	0	1	2	3
27. Başını öne arkaya yineleyici şekilde döndürür ya da sallar.	0	1	2	3
28. Yönergelere dikkatini vermez.	0	1	2	3
29. İstekleri hemen yerine getirilmelidir.	0	1	2	3
30. Kendisini diğer çocuklardan ve yetişkinlerden uzak tutar.	0	1	2	3
31. Grup etkinliklerini bozar.	0	1	2	3

	Problem değil	Problem ancak hafif derecede	Ciddi derecede problem	Ağır derecede problem
32. Bir durumda uzun zaman oturur ya da durur.	0	1	2	3
33. Yüksek sesle kendi kendine konuşur.	0	1	2	3
34. Ufak rahatsızlık ya da incinmelerde ağlar.	0	1	2	3
35. Yineleyici el, vücut ve baş hareketleri vardır.	0	1	2	3
36. Duygu durumu çabuk değişir.	0	1	2	3
37. Yapılandırılmış etkinliklerde tepki vermez.	0	1	2	3
38. Ders, eğitim ya da yemek süresinde yerinde kalmaz.	0	1	2	3
39. Herhangi bir süre sakin oturmaz.	0	1	2	3
40. İlişki kurmak, ulaşmak ya da birlikte olmak zordur.	0	1	2	3
41. Uygun olmayan şekilde ağlar - bağırır.	0	1	2	3
42. Yalnız kalmayı tercih eder.	0	1	2	3
43. Sözcükler ya da jestlerle iletişim kurmaya çalışmaz.	0	1	2	3
44. Kolayca rahatsız edilir.	0	1	2	3
45. Kollarını bacaklarını sürekli olarak sallar.	0	1	2	3
46. Bir sözcük ya da cümleyi defalarca tekrar eder.	0	1	2	3
47. Ayaklarını vurur, nesnelere vurur ya da kapıları çarpar.	0	1	2	3
48. Odada sürekli olarak koşar ya da zıplar.	0	1	2	3
49. Sürekli olarak öne arkaya sallanır.	0	1	2	3
50. Bilerek kendini incitir.	0	1	2	3
51. Kendisi ile konuşulduğu zaman dikkat etmez.	0	1	2	3
52. Kendine fiziksel olarak zarar verir.	0	1	2	3
53. Hareketsizdir, asla kendiliğinden hareket etmez.	0	1	2	3
54. Aşırı hareketli olmaya eğilimlidir.	0	1	2	3
55. Sevgiye / şefkate karşı olumsuz tepki verir.	0	1	2	3
56. Yönergeleri kasıtlı olarak duymazlıktan gelir.	0	1	2	3
57. Kendi haline bırakılmazsa öfke nöbetleri geçirir.	0	1	2	3
58. Diğerlerine çok az sosyal tepki gösterir.	0	1	2	3

EK 7**ÇOCUKLUK OTİZMİ PUANLAMA ÖLÇEĞİ**

Yönergeler: ölçeğin her bir maddesi ile ilişkili davranışları puanlayın. 15 puan ekleyin ve sondaki ölçeği kullanın.

I. İNSANLARLA İLİŞKİ

1 İnsanlarla ilişkisinde güçlük veya anormallik kanıtı tok-Çocuğun davranışları yaşına uygun. Yapacağı şeyler anlatıldığında biraz utanma, mızızmızlık veya sıkıntı gözlenebilir, fakat atipik derecede değildir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal ilişkiler-çocuk yetişkinin gözüne bakmaktan kaçınabilir, ilişkiye zorlandığında yetiştikten kaçınabilir veya mızızmızlık yapabilir, aşırı utangaç olabilir, tipik olarak yetiştikine yanıt vermeyebilir veya aynı yaştaki çocuklardan biraz daha fazla olarak anne babaya yapışkanlık gösterebilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal ilişkiler-çocuk çoğu zaman soğuk (uzak)(yetiştikinin farkında değilmiş gibi gözüktür) tur. Çoğu zaman çocuğun dikkatini çekmek için ısrarcı ve zorlu çabalar gerekir. Az derecede ilişki çocukla yapılabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal ilişkiler-Çocuk belirgin derecede uzak ve soğuktur veya yetiştikinin yaptıkları şeylerin farkında değildir. Hemen hemen hiç yetiştikine yanıt vermez veya ilişki başlatmaz. Çok ısrarcı çabalarla bile çocuğun dikkati hiçbir şekilde çekilemez.

II. TAKLİT

1 Uygun taklit-Çocuk beceri düzeyine uygun olan sesleri, kelimeleri ve hareketleri taklit edebilir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal taklit-Çoğu zaman çocuk alkış veya tek cümlelik basit davranışları taklit edebilir; nadiren zorlama veya özendirme sonrası veya gecikmeli olarak taklit eder.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal taklit-Çocuk yalnızca yetiştikinin büyük ısrarı ve yardımı olduğu zamanlarda taklit eder; sıklıkla yalnızca bir gecikme sonrası taklit eder.

3.5 (Bu puanlar arasında ise) **4** Aşırı derecede anormal taklit-Yetiştikinin özendirme, zorlama ve yardımı olsa bile, ses, kelime veya hareketleri nadiren veya hiç taklit etmezler.

III. DUYGUSAL TEPKİ

1 Yaş ve duruma uygun duygusal tepkiler- Çocuk, yüz ifadesi, duruş ve tarzında bir değişikliğin görüldüğü, uygun tip ve derecede duygusal tepki gösterir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal duygusal tepkiler-çocuk nadiren biraz uygunsuz tip ve derecede duygusal tepkiler gösterir. Tepkiler bazen çevresindeki nesne veya olaylarla ilişkisizdir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal duygusal tepkiler-çocuk belirgin şekilde uygunsuz tip ve/veya derecede duygusal tepki gösterirler. Tepkiler oldukça kaçınan veya aşırı ve durumla ilişkisiz

olabilir; grimas, gülme olabilir veya belirgin duygusal tepki oluşturan nesne veya olaylar olmasa bile katı olabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal duygusal tepkiler-tepkiler nadiren duruma uygundur. Çocuk belirli duygu duruma geldiğinde, duygu durumunu değiştirmek çok zordur. Ters olarak hiçbir değişiklik olmadığı zaman çok farklı duygulanımlar gösterebilir.

IV. VÜCUT KULLANIMI

1 Yaşa uygun vücut kullanımı-çocuk aynı yaştaki normal çocuklarla aynı kolaylık, çeviklik ve koordinasyonla hareket eder.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal vücut kullanımı- bazı minör tuhaflıklar olabilir, örneğin sakarlık, tekrarlayıcı davranışlar, zayıf koordinasyon veya nadiren daha olağandışı davranışların gözlenmesi.

2.5 (Bu puanlar arasında ise) **3** Orta derecede anormal vücut kullanımı-Bu yaş çocuğu için açıkça tuhaf veya olağandışı davranışlar şunlar olabilir: garip parmak hareketleri, acayip parmak veya vücut postürü, vücudu dikleştirme veya toplama, kendine yönelik saldırganlık, sallanma, kendi etrafında dönme, parmak oynatma veya parmak uçlarında yürüme. **3.5** (Bu puanlar arasında ise) **4** Orta derecede anormal vücut kullanımı-yukarıda sayılan davranışları yoğun veya sık göstermesi. Bu davranışlar engellemeye çalışma veya diğer etkinliklere çocuğu katılmasına rağmen devam edebilir.

V. NESNE KULLANIMI

1 Oyuncak ve diğer nesneleri ilgilenme ve uygun kullanma-beceri düzeylerine uygun oyuncak ve diğer nesnelere uygun ilgi gösterme ve bu oyuncakları uygun tarzda kullanma.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada hafif derece uygunsuzluk-çocuk bir oyuncakla atipik ilgi gösterebilir veya uygunsuz çocuksu tarzda oynayabilir (örneğin, oyuncakla etrafa çarpma veya emme)

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada orta derece uygunsuzluk-çocuk oyuncak ve diğer nesnelere az ilgi gösterebilir veya bazı tuhaf şekilde bir oyuncak veya nesne kullanarak zaman geçirir. Oyuncakın önemsiz bir parçasına odaklanabilir, ışık saçan nesnelere hayranlık duyabilir, nesnenin bir kısmın tekrarlayıcı bir tarzda hareket ettirebilir, veya bir obje ile sürekli oynayabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada aşırı derece uygunsuzluk-çocuk yukarıda bahsedilen davranışları yoğunluk ve sıklık olarak daha fazla gösterir. Çocuğu bu uygunsuz etkinliklerden ayırmak güçtür.

VI. DEĞİŞİKLİKLERE UYUM SAĞLAMA

1 Değişikliklere yaşına uygun tepki- günlük sıradanlıktan değişiklik gösterdiği zaman, çocuk büyük bir sıkıntı göstermeksizin, bu değişiklikleri kabul eder.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Değişikliklere uyumda hafif derecede anormallik-yetişkin görevleri değiştirmeye çalıştığında, çocuk aynı aktivitesine devam edebilir veya aynı materyali kullanabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Değişikliklere uyumda orta derecede anormallik-çocuk rutinden olan değişikliklere aktif olarak direnç gösterir veya eski etkinliğine devam etmeye çalışır. Ve onu bu etkinlikten uzaklaştırmak güçtür. Rutini değiştirdiği zaman kızgın veya mutsuz olabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise) 4 Değişikliklere uyumda aşırı derecede anormallik-çocuk değişikliklere aşırı tepki gösterir. Değişiklik için zorlandığında, aşırı kızgın veya bozulmuş işbirlikçi olur ve öfke nöbetleri gösterir.

VII. GÖRSEL TEPKİ

1 yaşına uygun görsel tepki-çocuğun görsel davranışı normaldir ve yaşına uygundur. görme, yeni bir nesneyi araştırma şekli olarak diğer duyularla birlikte kullanılır.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal görsel tepki- çocuk nesnelere bakmayı çok daha nadiren hatırlar. Çocuk arkadaşlarından çok aynalara veya ışıklara bakmakla daha ilgili olabilir. Nadiren boşluğa bakıp durabilir veya insanların gözüne bakmaktan da kaçınabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal görsel tepki-yaptığı şeye büyük olasılıkla bakmaktadır. Boşluğa bakıp durabilmektedir, insanların gözlerine bakmaktan kaçınmaktadır, nesnelere olağandışı açıdan bakmaktadır veya neneleri tutmak için gözlerini çok yaklaştırmaktadır.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal görsel tepki-çocuk belirgin derecede insanlara ve belirli nesnelere bakmaktan kaçınır ve yukarıda sayılan diğer görsel tuhaflıkların ileri şekilleri gözlenebilir.

VIII. DİNLEME TEPKİSİ

1 Yaşına uygun dinleme tepkisi-çocuğun dinleme davranışı normaldir ve yaşına uygundur. dinleme diğer duyularla birlikte kullanılır.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal dinleme tepkisi-tepkide kısmi eksiklikler olabilir veya belli seslere hafif aşırı tepkiler olabilir. Seslere tepkiler gecikmiş olabilir ve çocuğun dikkatini çekmek için sesleri tekrarlamak gerekebilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal dinleme tepkisi-çocuğun seslere tepkisi çeşitlidir; sıklıkla ilk bir kaç kez duyduğu seslere karşı umursamazdır; her gün duyduğu sesleri işittiğinde irkilebilir veya kulaklarını kapayabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal dinleme tepkisi-çocuk seslere karşı, sesin tipine bakmaksızın, aşırı tepki gösterir ve/veya hiç tepki göstermez.

IX. TAT, KOKU VE DOKUNMA TEPKİLERİ VE KULLANIMI

1 Tat, koku ve dokunmayı normal kullanma ve normal tepki-çocuk yeni nesneleri yaşına uygun bir tarzda araştırır, genellikle hissederek ve bakarak. Uygun olduğunda tat ve koku kullanılabilir. Az bir ağrıya reaksiyon olduğunda çocuk rahatsızlığını ifade eder fakat aşırı tepki göstermez.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Tat, koku ve dokunmayı hafif derecede anormal kullanma ve tepki-çocuk nesneleri ağzına götürmekte ısrarcı olabilir; yenmeyen nesneleri koklayabilir veya tadabilir; hafif bir acıya normal çocuğun gösterdiği huzursuzluğu göstermeyebilir veya aşırı gösterebilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Tat, koku ve dokunmayı orta derecede anormal kullanma ve tepki-çocuk nesne ve insanlara dokunma, koklama veya tatma ile orta derecede meşgul olur. Acıya ya çok tepki veya çok çok az tepki gösterir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Tat, koku ve dokunmayı ileri derecede anormal kullanma ve tepki- çocuk nesne ve insanlara dokunma, koklama veya tatma ile aşırı derecede meşgul olur. Acıya ya aşırı tepki veya hiç tepki göstermez.

X. KORKU VEYA ÜRKEKLİK

1 Normal korku veya ürkeklik-çocuğun davranışı hem durum hem de yaşıyla uygundur.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal korku veya ürkeklik-aynı yaştaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karşılaştırıldığında, çocuk çok az korku ve ürkekliği sık gösterir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal korku veya ürkeklik- aynı yaştaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karşılaştırıldığında, çocuk oldukça çok az veya çok fazla korku ve ürkekliği sık gösterir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal korku veya ürkeklik- aynı yaştaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karşılaştırıldığında, çocuk oldukça çok az veya çok fazla korku ve ürkekliği sık gösterir.

XI. SÖZEL İLETİŞİM

1 Yaş ve duruma uygun normal sözel iletişim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal sözel iletişim-konuşma bütünüyle geridir. Konuşmanın çoğu anlamlıdır; bazen ekolali veya zamiri ters kullanma olabilir. Nadiren bazı tuhaf kelimeler veya jargon kullanabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal sözel iletişim-konuşma olmayabilir. Var olduğunda, sözel iletişimde bazı anlamlı konuşma içinde jargon, ekolali veya zamirin ters kullanımı gibi tuhaf konuşması olabilir. Anlamlı konuşmadaki tuhafliklar aşırı soru sorma veya özel bir konu ile aşırı uğraşmayı da içerir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal sözel iletişim-anlamlı konuşması olmaz. Çocuk bebeksi sesler, tuhaf veya hayvansı sesler, konuşmayı andıran karmaşık sesler çıkarabilir, veya bazı anlaşılan kelimelerin veya cümleciklerin ısrarlı bizar kullanımı olabilir.

XXII. SÖZEL OLMAYAN İLETİŞİM

1 Yaş ve duruma uygun normal sözel olmayan iletişim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma-sözel olmayan iletişimin immatur kullanımı çocuğun istediği şeye işaret eden jestlerde yalnızca belirsizlik olabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma-çocuk gereksinim veya arzularını nonverbal olarak belirtememektedir, ve diğerlerinin sözel olmayan iletişimlerini anlayamamaktadır.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma-çocuk yalnızca açık anlamı olmayan bizar veya tuhaf jestler kullanır veya başkalarının jestlerinin veya yüz ifadeleri ile ilişkili anlamların farkında değilmiş gibi gözükür.

XIII. ETKİNLİK DÜZEYİ

1 Yaşam ve şartlara uygun normal etkinlik düzeyi-çocuk benzer durumdaki aynı yaş normal çocuğa göre çok veya az etkin değildir. **1.5** (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal etkinlik düzeyi-çocuk hafif derecede hareketli veya biraz tembel olabilir ve çoğu zaman yavaş hareket eder. Çocuğun etkinlik düzeyi onun performansının hafif derecede etkiler.**2.5** (Bu puanlar arasında ise) **3** Orta derecede anormal etkinlik düzeyi-çocuk çok aktif ve kısıtlanması güç olabilir. Sınırsız bir enerjiye sahip olabilir ve gece kolayca uyumaya gitmeyebilir. Ters olarak çocuk oldukça uyuşuk olabilir ve onu hareket ettirmek için sürekli çaba gerekir. **3.5** (Bu puanlar arasında ise) **4** İleri derecede anormal etkinlik düzeyi-çocuk aşırı aktivite ya da aşırı inaktivite gösterir ve bir uçtan diğer uca kaymalar gösterebilir.

XIV. ENTELEKTÜEL YANITIN DÜZEYİ VE UYGUNLUĞU

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 (Bu puanlar arasında ise) **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** (Bu puanlar arasında ise) **3** Orta derecede anormal zihinsel işlevsellik: Çocuk genel olarak aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir, ancak bir yada daha fazla alanda normale yakın işlevsellik gösterebilir. **3.5** (Bu puanlar arasında ise)

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

XV. GENEL İZLENİMLER

1 Otizm yok: Çocuk otizme ait belirtilerin hiçbirini göstermez.

1.5 (Bu puanlar arasında ise) **2** Hafif otizm: çocuk yalnızca az sayıda yada yalnızca hafif derecede otizm belirtileri gösterir. **2.5** (Bu puanlar arasında ise) **3** Orta derecede otizm: çocuk belirli sayıda yada orta derecede otizm belirtileri gösterir. **3.5** (Bu puanlar arasında ise) **4** Ağır otizm: Çocuk otizm belirtilerinden çoğunu ya da ağır derecede otizm gösterir.

15-29 Otizm yok

30-37 Hafif-Orta Derecede Otistik

38-60 Aşırı Derecede Otistik

EK 8

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU (BGOF)

“Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda antidepresan ilaç kullanımı ve sonuçları: Dosya tarama çalışması” başlıklı çalışmaya katılacaksınız. Araştırmada; eşlik eden duygusal ve davranışsal sorunları için bir antidepresan sınıfı olan seçici serotonin geri alım inhibitörü(SSGİ) tedavisi kullanmış, Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) olan çocuk ve ergenlerde, kullanılan SSGİ ilaçların etkinlik ve güvenilirliği ve yan etkileri ve etkinlik ,güvenilirlik ve yan etkileri yordayıcı faktörlerin dosya taranarak belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada araştırmayı sürdüren hekim tarafından sizinle ve çocuğunuzla görüşülecek, ayrıca sizden ve çocuğunuzdan çalışmaya katılmaya gönüllü olduğunuza dair formları doldurmanız istenecektir. Bu formlarla ilgili ayrıntılı bilgi araştırmacılar tarafından verilecektir. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkınız vardır. Gönüllü istediği zaman araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilebilir ya da araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde haber verilerek araştırma dışı bırakılabilir.

Bu durum almakta olduğunuz tedavi hizmetlerini riske atmayacaktır.

Bu araştırma ile ilgili hiçbir masraf sizden veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi veya özel kurum veya kuruluşlardan talep edilmeyecektir. Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre görüşme başına yaklaşık 1 saat kadardır.

Size ve çocuğunuza ait isim, soyadı, adres, telefon gibi bilgiler gizli tutulacak, bilgileriniz yalnızca adı geçen çalışmada kullanılacak ve araştırmada kimliğiniz yerine bir protokol numarası kullanılacaktır. Protokol numaraları ile kimlik bilgilerini eşleştiren liste yalnızca araştırma sorumlularının kullanımında olacaktır. Kimlik bilgileriniz bu çalışmaya dayanan bilimsel makalelerin hiçbirinde geçmeyecektir.

Sayılan gizlilik kurallarının istisnası olarak; çocukların fiziksel veya cinsel istismarından şüphelenildiği, saptandığı ya da kişinin kendisi veya başkaları için tehdit oluşturduğu durumlarda araştırma ekibi üyesi yetkili makamlara başvurabilir.

Bu formda bazı tıbbi terimler kullandık. Bunları ya da varsa başka anlaşılmayan noktaları sormaktan lütfen çekinmeyiniz. Karar vermeden önce bu bilgilendirme formunu dikkatle okuyunuz.

Zaman ayırdığınız için teşekkür ederiz.

Herhangi bir sorunuz olduğunda araştırmayı yürüten Dr. Nurgül Bakman 0541 671 58 85 no’lu telefondan ulaşabilirsiniz.

KATILIMCININ VELİSİNİN/VASİSİNİN BEYANI

Sayın Dr. Nurgül Bakman tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir maddi yükümlülük altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Doğrudan ya da dolaylı şekilde araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da maddi bir yük altına girmeyeceğim.)

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda Dr. Nurgül Bakman’a danışabileceğimi 0541 671 58 85 no’lu telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

ÇOCUKLAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU (BGOF)

“Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda antidepresan ilaç kullanımı ve sonuçları: Dosya tarama çalışması” başlıklı çalışmaya katılacaksınız. Araştırmada; eşlik eden duygusal ve davranışsal sorunları için bir antidepresan sınıfı olan seçici serotonin geri alım inhibitörü(SSGİ) tedavisi kullanmış, Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) olan çocuk ve ergenlerde, kullanılan SSGİ ilaçların etkinlik ve güvenilirliği ve yan etkileri ve etkinlik ,güvenilirlik ve yan etkileri yordayıcı faktörlerin dosya taranarak belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada araştırmayı sürdüren hekim tarafından sizinle ve çocuğunuzla görüşülecek, ayrıca sizden ve çocuğunuzdan çalışmaya katılmaya gönüllü olduğunuza dair formları doldurmanız istenecektir. Bu formlarla ilgili ayrıntılı bilgi araştırmacılar tarafından verilecektir. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkınız vardır. Gönüllü istediği zaman araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilebilir ya da araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde haber verilerek araştırma dışı bırakılabilir.

Bu durum almakta olduğunuz tedavi hizmetlerini riske atmayacaktır.

Bu araştırma ile ilgili hiçbir masraf sizden veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi veya özel kurum veya kuruluşlardan talep edilmeyecektir. Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre görüşme başına yaklaşık 1 saat kadardır.

Size ve çocuğunuza ait isim, soyadı, adres, telefon gibi bilgiler gizli tutulacak, bilgileriniz yalnızca adı geçen çalışmada kullanılacak ve araştırmada kimliğiniz yerine bir protokol numarası kullanılacaktır. Protokol numaraları ile kimlik bilgilerini eşleştiren liste yalnızca araştırma sorumlularının kullanımında olacaktır. Kimlik bilgileriniz bu çalışmaya dayanan bilimsel makalelerin hiçbirinde geçmeyecektir.

Sayılan gizlilik kurallarının istisnası olarak; çocukların fiziksel veya cinsel istismarından şüphelenildiği, saptandığı ya da kişinin kendisi veya başkaları için tehdit oluşturduğu durumlarda araştırma ekibi üyesi yetkili makamlara başvurabilir.

Bu formda bazı tıbbi terimler kullandık. Bunları ya da varsa başka anlaşılmayan noktaları sormaktan lütfen çekinmeyiniz. Karar vermeden önce bu bilgilendirme formunu dikkatle okuyunuz.

Zaman ayırdığınız için teşekkür ederiz.

Herhangi bir sorunuz olduğunda araştırmayı yürüten Dr. Nurgül Bakman 0541 671 58 85 no’lu telefondan ulaşabilirsiniz.

KATILIMCININ BEYANI

Sayın Dr. Nurgül Bakman tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir maddi yükümlülük altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Doğrudan ya da dolaylı şekilde araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da maddi bir yük altına girmeyeceğim.)

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda Dr. Nurgül Bakman'a danışabileceğimi 0541 671 58 85 no'lu telefonda arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

ÖZGEÇMİŞ

Adı-soyadı: Nurgül Bakman

Doğum tarihi: 1991

Adres: İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hast. Anabilim Dalı,
Esnaf Hastanesi Ek hizmet binası, Beyazıt, Fatih, İstanbul.

E-mail: nurrose6327@gmail.com

Eğitim:

- 1) 13.07.2016- şimdi: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD
- 2) 2009-2015 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
- 3) 2005-2009: Kilis Anadolu Öğretmen Lisesi