



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SEPERASYON ANKSİYETESİ OLAN ÇOCUKLARIN VE ANNELERİNİN
PLAZMA OKSİTOSİN DÜZEYLERİ VE TEDAVİ SONRASI ANKSİYETEDEKİ
DEĞİŞİMLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Nur Seda GÜLCÜ ÜSTÜN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nusret SOYLU

İSTANBUL 2021

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (ABD)’nda geçirdiğim 4 yıl boyunca, eğitimim için destek ve yönlendirmede bulunan; bilgi ve deneyimlerini paylaşan, çalışma ve öğrenme azimlerini her zaman örnek aldığım başta tez danışmanım Prof. Dr. Nusret SOYLU olmak üzere hocalarım Prof. Dr. Murat COŞKUN, Doç. Dr. A. Cahid ÖRENGÜL, Doç. Dr. Ali KARAYAĞMURLU, Dr. Öğr. Üyesi İlyas KAYA ve Öğr.Görevlisi. Dr. Yaşar TANIR’a,

Tez yazım sürecimde olan desteği ve üzerimdeki tüm emekleri için tekrar kıymetli hocam Prof. Dr. Nusret SOYLU’ya, istatistik konusundaki yardımları için; her zaman sabrı ve güler yüzü ile bilgilerini bizimle paylaştığı için Doç. Dr. Ali KARAYAĞMURLU’ya, tez sürecindeki örnekleri saklamamda yardımcı olduğu ve sabrı için Doç.Dr. Abdurrahman Fatih AYDIN’a, TTU-2020-36927 proje kodu ile maddi imkân sağlayan BAP birimine,

Asistanlığım boyunca bana tezimi oluştururken hasta toplamam için yardımcı olan destekleri için Uzm. Dr. Gökçe Sultan UNCU, Uzm. Dr. Nurgül BAKMAN, Uzm. Dr. A. Tuğçe VARLI, Dr. Berna AYGÜN, Dr. Fırat ÖZ ve ismini sayamadığım, tanışmış ve birlikte çalışmış olmaktan keyif aldığım diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezimin biyokimya alanında yardımlarından ötürü Dr. Şefika Nur GÜMÜŞ’e, Dr. Gözde CEYLAN’a, kan alma sürecinde yardımlarından ötürü Emine CENGİZ ÖNDER ve Canan hemşireye, dosya dağıtımında görevli olan Hikmet YILMAZ ve Ferdi EŞGİ beye, bir ekip olarak birlikte çalıştığımız tüm psikolog, sekreter ve personelimize,

Psikiyatri ve Çocuk Nörolojisi rotasyonlarım sırasında birlikte çalıştığım ve mesleki anlamda bana birçok katkıda bulunan başta Prof. Dr. Alp ÜÇÖK ve Prof. Dr. Zuhale YAPICI olmak üzere değerli hocalarım, asistan arkadaşlarım ve diğer tüm sağlık çalışanı arkadaşlarıma,

Tezimi yazıp bitirmiş olduğum bugüne gelene dek benden her türlü desteği esirgemeyen annem, babam, biricik kardeşim İntern Dr. Ayşenur GÜLCÜ ve her süreçte yanımda olan sevgili eşim Ahmet Metin ÜSTÜN’e,

Sevgi ve saygılarımı sunar; en içten şekilde teşekkür ederim.

ÖNSÖZ.....	I
TABLO DİZİNİ	VI
ŞEKİL DİZİNİ.....	VIII
KISALTMALAR DİZİNİ	IX
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	7
4.1 Seperasyon Anksiyetesi.....	7
4.1.1 Tarihçe ve Tanı Ölçütleri.....	7
4.1.2 Epidemiyoloji	9
4.1.3 Etyoloji.....	10
4.1.3.1 Biyolojik Faktörler.....	10
4.1.3.2 Psikolojik Faktörler	14
4.1.3.3 Bağlanmayla İlişkili Faktörler.....	15
4.1.4 Klinik Özellikler	15
4.1.5 Ayırıcı Tanı	16
4.1.6 Eş Tanılar	18
4.1.7 Klinik Seyir ve Prognoz	19
4.1.8 Tedavi	20
4.2 Bağlanma.....	24
4.2.1 Tanım ve Tarihçe.....	24
4.2.2 Bağlanmanın Gelişimi	26
4.2.3 Bağlanma Biçimleri	27
4.2.4 Bağlanmanın Nörobiyolojisi	29
4.2.4.1 Oksitosin	31
5. GEREÇ ve YÖNTEM.....	36
5.1 Yöntem	36
5.2 Gereçler	42
5.2.1 Sosyodemografik Veri Formu	42

5.2.2 Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Çizelgesi (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T)	42
5.2.3 Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş (ÇADÖ-Y)	43
5.2.4 Ayrılık Kaygısı Değerlendirme Ölçeği- Çocuk Formu (AKDÖ-ÇF)	44
5.2.5 Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri II Orta Çocukluk Dönemi (YİYE-II)	44
5.2.6 Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Anketi (YAAA)	45
5.2.7 Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ).....	45
5.2.8 Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ)	46
5.2.9 Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ)	46
5.3 Oksitosin Çalışma Tekniği.....	47
5.4 İstatistiksel Yöntem.....	49
6. BULGULAR	50
6.1. Katılımcıların Sosyodemografik Verileri.....	50
6.2. Katılımcıların Klinik Özellikleri.....	58
6.2.1 SAB ve Kontrol Grubunda ÇDŞG-ŞY Profili ve Karşılaştırılması	58
6.2.2. SAB ve Kontrol Grubunda ÇADÖ-Y Toplam ve Alt Ölçek Puanları ve Karşılaştırılması	60
6.2.3. SAB ve Kontrol Grubunda AKDÖ-ÇF, YİYE-II Puanları ve Karşılaştırılması	61
6.2.4. SAB ve Kontrol Grubunun Annelerinde YAAB, HDDÖ, HADÖ Puanları ve Karşılaştırılması	62
6.2.5. SAB olan Çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında ÇADÖ-Y Toplam ve Alt Ölçek Puanları ve Karşılaştırılması	62
6.2.6. SAB olan Çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında AKDÖ-ÇF, YİYE-II Puanları ve Karşılaştırılması.....	63
6.2.7. SAB olan Çocukların Annelerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrasında YAAB, HDDÖ, HADÖ Puanları ve Karşılaştırılması.....	64
6.2.8. SAB olan Çocuklarda tedavi öncesi ve tedavi sonrasında KGİ Puanları ve Karşılaştırılması	65
6.3. Biyokimyasal Verilerin Karşılaştırılması	66
6.3.1. SAB ve Kontrol Grubu Çocuk ve Annelerinde Plazma Oksitosin Düzeylerinin Karşılaştırılması	66

6.3.2. SAB olan Çocuk ve Annelerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası Plazma Oksitosin Düzeylerinin Karşılaştırılması	67
6.3.3. Plazma Oksitosin Düzeyleri ile Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Arası Korelasyonlar.....	68
6.3.3.1 Çocuk ve Annelerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki Plazma Oksitosin Düzeyleri ile Yaş ve BKİ Değerleri Arası Korelasyon	68
6.3.3.2 SAB Olan Çocukların ve Annelerinin tedavi öncesi Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi öncesi KGİ Puanları Arası Korelasyon.....	69
6.3.3.3 SAB Olan Çocukların ve Annelerinin tedavi sonrası Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi sonrasındaki KGİ Puanları Arası Korelasyon	70
6.3.3.4 SAB olan çocukların tedavi öncesi Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi öncesi ÇADÖ-Y Puanları Arası Korelasyon	70
6.3.3.5 SAB olan çocukların tedavi öncesi Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi öncesi AKDÖ-ÇF, YİYE-II Puanları Arası Korelasyon	71
6.3.3.6 SAB olan çocukların Annelerinin tedavi öncesi Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi öncesi YAAB, HDDÖ, HADÖ Puanları Arası Korelasyon ..	72
6.3.3.7 SAB olan çocukların tedavi sonrası Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi sonrası ÇADÖ-Y Puanları Arası Korelasyon.....	73
6.3.3.8 SAB olan çocukların tedavi sonrası Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi sonrası AKDÖ-ÇF, YİYE-II Puanları Arası Korelasyon	74
6.3.3.9 SAB olan çocukların Plazma Oksitosin Düzeyleri Değişimi ile ÇADÖ-Y-Toplam Puan, AKDÖ-ÇF Puanı, YİYE-Toplam Puan Değişimleri Arası Korelasyon.....	75
6.3.3.10 SAB olan çocukların Annelerinin tedavi sonrası Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi sonrası YAAB, HDDÖ, HADÖ Puanları Arası Korelasyon ..	76
6.3.3.11 SAB olan çocukların Annelerinin Plazma Oksitosin Düzeyleri Değişimi ile YAAB, HDDÖ, HADÖ Puan Değişimleri Arasındaki Korelasyonlar	77
7. TARTIŞMA.....	79
7.1 Sosyodemografik Verilere İlişkin Bulgular	79
7.2 Klinik Özelliklere İlişkin Bulgular	81
7.3 Oksitosin Düzeyleri	85
8. GÜÇLÜ YANLAR ve KISITLILIKLARI.....	91
9. SONUÇ ve ÖNERİLER	93

9. KAYNAKLAR	94
10.EKLER.....	120
10.1.Ek1 Etik Kurul Onayı.....	120
10.2.Ek 2 Etik Kurul Başlık Değişikliği Onayı	123
10.3.Ek 3 Sosyodemografik Veri Formu	124
10.4.Ek 4 Onam Formu.....	128
10.5.Ek 5 Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği- Yenilenmiş (ÇADÖ-Y).....	134
10.6.Ek 6 Ayrılık Kaygısı Değerlendirme Ölçeği-Çocuk Formu (AKDÖ-ÇF).....	136
10.7.Ek 7 Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri II-Orta Çocukluk Dönemi (YİYE-II)	138
10.8.Ek 8 Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Anketi (YAAA)	140
10.9.Ek 9 Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ)	143
10.10.Ek 10 Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ).....	148
10.11.Ek 11 Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI)	149

TABLO DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. DSM-5 Seperasyon Anksiyetesi Tanı Ölçütleri.....	8
Tablo 2. SAB ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Verileri.....	51
Tablo 3. SAB ve Kontrol Grubunun Boy, Kilo, BKİ.....	52
Tablo 4. SAB ve Kontrol Grubunun Ebeveynlerinin Sosyodemografik Verileri	53
Tablo 5. SAB ve Kontrol Grubunun Ebeveynlerinin Sigara, Alkol Kullanımı	54
Tablo 6. Gebelik ve Doğum Öyküsüne İlişkin Bulgular.....	55
Tablo 7. Gebelik ve Doğum Sonrası Öyküye İlişkin Veriler.....	57
Tablo 8. SAB ve Kontrol Grubunda ÇDŞG-ŞY Profili ve Karşılaştırılması.....	59
Tablo 9. SAB ve Kontrol Grubunda ÇADÖ-Y Toplam ve Alt Ölçek Puanları ve Karşılaştırılması.....	60
Tablo 10. SAB ve Kontrol Grubunda AKDÖ-ÇF, YİYE-II Puanları ve Karşılaştırılması.....	61
Tablo 11. SAB ve Kontrol Grubunun Annelerinde YAAB, HDDÖ, HADÖ Puanları ve Karşılaştırılması.....	62
Tablo 12. SAB olan Çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında ÇADÖ-Y Toplam ve Alt Ölçek Puanları ve Karşılaştırılması	63
Tablo 13. SAB olan Çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında AKDÖ-ÇF, YİYE-II Puanları ve Karşılaştırılması.....	64
Tablo 14. SAB olan Çocukların Annelerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası YAAB, HDDÖ, HADÖ Puanları ve Karşılaştırılması	65
Tablo 15. SAB olan Çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası KGİ Puanları ve Karşılaştırılması.....	66
Tablo 16. SAB ve Kontrol Grubunda Çocuk ve Annelerin Plazma Oksitosin Düzeyleri ve Karşılaştırılması.....	67
Tablo 17. SAB olan Çocuk ve Annelerin Tedavi öncesi ve Tedavi sonrası Plazma Oksitosin Düzeyleri ve Karşılaştırılması.....	68
Tablo 18. SAB Olan Çocukların ve Annelerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası Plazma Oksitosin Düzeyleri ile Yaş ve BKİ Arasındaki Korelasyonlar	69
Tablo 19. SAB Olan Çocukların ve Annelerinin tedavi öncesi Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi öncesi KGİ Puanları Arasındaki Korelasyonlar	69

VII

Tablo 20. SAB Olan Çocukların ve Annelerinin tedavi sonrası Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi sonrasındaki KGİ Puanları Arasındaki Korelasyonlar	70
Tablo 21. SAB olan Çocukların tedavi öncesi Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi öncesi ÇADÖ-Y Puanları Arasındaki Korelasyonlar	71
Tablo 22. SAB olan çocukların tedavi öncesi Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi öncesi AKDÖ-ÇF, YİYE-II Puanları Arasındaki Korelasyonlar.....	72
Tablo 23. SAB olan çocukların Annelerinin tedavi öncesi Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi öncesi YAAB, HDDÖ, HADÖ Puanları Arasındaki Korelasyonlar.....	73
Tablo 24. SAB olan Çocukların tedavi sonrası Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi sonrası ÇADÖ-Y Puanları Arasındaki Korelasyonlar	74
Tablo 25. SAB olan çocukların tedavi sonrası Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi sonrası AKDÖ-ÇF, YİYE-II Puanları Arasındaki Korelasyonlar.....	75
Tablo 26. SAB olan çocukların Plazma Oksitosin Düzeyleri Değişimi ile ÇADÖ-Y-Toplam Puan, AKDÖ-ÇF Puanı, YİYE-Toplam Puan Değişimleri Arasındaki Korelasyonlar	76
Tablo 27. SAB olan çocukların annelerinin tedavi sonrası Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi sonrası YAAB, HDDÖ, HADÖ Puanları Arasındaki Korelasyonlar	77
Tablo 28. SAB olan çocukların annelerinin Plazma Oksitosin Düzeyleri Değişimi ile YAAB, HDDÖ, HADÖ Puanları Değişimleri Arasındaki Korelasyonlar	78

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Örneklem Seçimi Diyagramı	41
--	----



KISALTMALAR DİZİNİ

A.B.D	: Ana Bilim Dalı
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T	: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM 5 versiyonu
DSM	: Ruh Hastalıkları Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
ICD	: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
SAB	: Seperasyon Anksiyetesi Bozukluğu
SF	: Sosyal Fobi
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
PB	: Panik Bozukluk
YAB	: Yaygın Anksiyete Bozukluğu
ÖF	: Özgül Fobi
MDB	: Major Depresif Bozukluk
TSSB	: Travma Sonrası Stres Bozukluğu
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
MR	: Mental Retardasyon
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
KOKGB	: Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu
DB	: Davranım Bozukluğu
ÇADÖ-Y	: Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş
AKDÖ-ÇF	: Ayrılık Kaygısı Değerlendirme Ölçeği- Çocuk Formu
YİYE-II	: Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri II Orta Çocukluk Dönemi

YAAA	: Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Anketi
HDDÖ	: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
HADÖ	: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
KGİ	: Klinik Global İzlenim Ölçeği
SSGİ	: Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörü
BDT	: Bilişsel Davranışçı Terapi
FDA	: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
CAMS	: Çocuk ve Ergen Anksiyete Multimodal Çalışması
5-HTTLPR	: Serotonin Taşıyıcı bağlantılı Promotor Bölge
OPRM1	: μ -Opioid Reseptör Geni
DRD4	: Dopamin Reseptör D4 Geni
PBR	: Periferik Tip benzodiazepin Reseptörü
OXTR	: Oksitosin Reseptörü
KSF	: Kortikotropin Salınım Faktörü
HPA	: Hipotalamopituitar Adrenal Sistem
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
OT	: Oksitosin
VTA	: Ventral Tegmental Alan
ACC	: Anterior Singulat Korteks
mPFC	: Medial Prefrontal Korteks
OFC	: Orbitofrontal Korteks
STS	: Üst Temporal Sulkus
TPJ	: Temporoparietal Bileşke

AI	:Anterior İnsula
IPL	:İnferior Parietal Lobül
IFG	:İnferior Frontal Girus
SMA	:Ek Motor Alanı
BGOF:	:Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu



1. ÖZET

Arka plan ve Amaç: Oksitosinin bağlanmadaki rolü ve seperasyon anksiyetesi bozukluğu (SAB) etyolojisinde güvensiz bağlanmanın rolü bilinmekle birlikte; oksitosinin SAB biyolojik temelleri üzerindeki etkisi açıklığa kavuşturulmamıştır. Çalışmamızda SAB tanılı çocukların ve annelerinin plazma oksitosin düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması ve oksitosin düzeylerinin tedaviden 3 ay sonra anksiyetedeği değişimle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 6-12 yaş arası SAB tanılı 30 çocuk ve anneleri ile, 30 sağlıklı çocuk ve anneleri dâhil edilmiştir. Tüm olgular ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T ile değerlendirildi. Ardından çocuklara anksiyete, depresyon, bağlanmayı değerlendirmek için ÇADÖ-Y, AKDÖ-ÇF, YİYE-II ölçekleri ve annelerine depresyon ve anksiyeteyi değerlendirmek için YAAA, HDDÖ, HADÖ ölçekleri verilmiştir. Klinisyen KGİ doldurmuştur. Hasta grubu rutin takip ve tedavisi ardından, 3 ay sonra anneleri ile tekrar değerlendirilmiştir. Her iki gruptan ve annelerinden tedavi öncesi ve sonrası plazma oksitosin düzeylerini değerlendirmek için kan alınmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda SAB olan çocukların annelerinin plazma oksitosin düzeyleri kontrollere kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur; SAB olan çocukların annelerinin oksitosin düzeyi, çocuklarının tedavisi sonrası 3. ayda anlamlı düzeyde yükselmiştir. SAB olan çocukların plazma oksitosin düzeyleri ile kontrol grubu arasında bir farklılık saptanmamıştır. SAB olan çocukların plazma oksitosin düzeyleri tedavi sonrasında anlamlı düzeyde azalmıştır. SAB olan çocukların tedavi öncesi oksitosin düzeyleri ile tedavi öncesi bağlanma puanları arasında negatif bir ilişki saptanmıştır.

Sonuç: Sonuçlarımız SAB’unda annelerin oksitosin düzeylerinin çocuklarınkinden daha fazla önemli olabileceğini göstermektedir. Ayrıca tedavi sonrası hem çocuklarda hem de annelerde plazma oksitosin düzeylerinin değişmesi oksitosinin SAB etyolojisinde önemli olabileceğini düşündürmektedir. SAB ile oksitosin düzeyleri arasındaki ilişki için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Seperasyon anksiyetesi, bağlanma, oksitosin, SSGİ

2. SUMMARY

Objective: Although the role of oxytocin in attachment and the role of insecure attachment in the etiology of separation anxiety disorder (SAD) are known; The effect of oxytocin on the biological basis of SAD has not been clarified. In our study, it was aimed to compare the plasma oxytocin levels of children with SAD and their mothers with healthy controls and to examine the relationship between oxytocin levels and the change in anxiety 3 months after the treatment.

Patients and methods: 30 children aged 6-12 years with a diagnosis of SAD and their mothers, and 30 healthy children and their mothers were included in the study. All cases were evaluated with K-SDAS-PL-DSM-5-T. Then, the children were given RCADS-CV, SAAS-CF, ECR-RC scales to assess anxiety, depression, and attachment, and their mothers were given the SASI, HDRS and HARS scales to assess depression and anxiety. The clinician filled the CGI. The patient group was re-evaluated with their mothers 3 months later, after routine follow-up and treatment. Blood was drawn from both groups and their mothers to evaluate plasma oxytocin levels before and after treatment.

Results: In our study, plasma oxytocin levels of mothers of children with SAD were found to be significantly lower than controls; The oxytocin level of mothers of children with SAD increased significantly at 3 months after the treatment of their children. No difference was found between the plasma oxytocin levels of children with SAD and the control group. The plasma oxytocin levels of children with SAD decreased significantly after treatment. A negative correlation was found between pre-treatment oxytocin levels and pre-treatment attachment scores of children with SAD.

Conclusions: Our results show that mothers' oxytocin levels may be more important than children's in SAD. In addition, the change in plasma oxytocin levels in both children and mothers after treatment suggests that oxytocin may be important in the etiology of SAD. More studies are needed for the relationship between SAB and oxytocin levels.

Key words: Separation anxiety, attachment, oxytocin, SSRI

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Anksiyete bozuklukları, çocuk ve ergenlerde en yaygın görülen psikiyatrik bozukluklardan biridir (1). Yaşam boyu en az bir çocukluk çağı anksiyete bozukluğu geçirme sıklığı, bazı büyük epidemiyolojik çalışmalarda % 8.3 ile % 27.0 arasında değişmektedir(2). Ruh Hastalıkları Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-5 (DSM-5)' e göre majör anksiyete bozuklukları; seperasyon anksiyetesi bozukluğu, sosyal fobi, yaygın anksiyete bozukluğu, özgül fobi, panik bozukluk, agorafobi, selektif mutizmi içerir(3). Seperasyon anksiyetesi bozukluğu, evden veya yakın bağlanma figürlerinden ayrılmaya ilişkin aşırı korku veya endişe ile karakterizedir(3). Seperasyon anksiyetesi bozukluğu olan çocuklar ebeveynlerinden ayrıldıklarında kendileri ve ebeveynlerinin sağlığı ve güvenliği hakkında aşırı endişe duyarlar, ayrılık konusunu içeren kâbuslar görebilirler, tek başlarına uyumakta zorlanırlar, ebeveynlerinden ayrıldıklarında somatik şikâyetler yaşayabilirler, okula gitmeyi reddedebilirler(1,3). Seperasyon anksiyetesi tanısı için çocuk ve ergenlerde bu sürenin en az 4 hafta devam etmesi ve bu bozukluğun klinik açıdan belirgin sıkıntıya veya toplumsal, akademik ve sosyal alanlarda işlevsellikte düşmeye neden olması gerekir(1,3). Seperasyon anksiyetesi çocukların ortalama % 4' ünde görülür, en sık görülen çocukluk çağı anksiyete bozukluğudur ve ortalama 7 yaşında görülür(4-7). Anksiyete bozukluklarının etyolojisinde pek çok faktör rol oynar. Çocuk ve ergenlerde anksiyete bozuklukları için potansiyel etyolojik faktörlerden biri çocuğun bakım verene güvensiz bağlanmasıdır(8). Güvensiz bağlanma öyküsü, okul öncesi çocuklarda duygu düzenleme becerilerinde zorluklara yol açabildiği, bu zorlukların çocuklukta anksiyete belirtilerini öngördüğü gösterilmiştir(9). Ayrıca güvensiz bağlanma kötü akran ilişkilerine de sebep olarak ergenlik döneminde anksiyete bozukluklarıyla ilişkili bulunmuştur(9). Annede psikopatoloji görülmesi anne çocuk bağlanmasını etkileyen önemli faktörlerdendir. Anksiyete bozukluğu olan annelerde sıklıkla güvensiz bağlanma görüldüğü ve bu annelerin çocuklarında da daha belirgin olarak güvensiz bağlanma ve daha sık anksiyete bozukluğu geliştiği görülmüştür(10). Maternal depresyon da anne-bebek bağlanmasını olumsuz etkileyen nedenlerden biridir ve maternal duyarlılığı azaltarak çocuklarda anksiyete bozukluğu prevalansını artırır(11,12).

Oksitosin nöropeptid yapıda bir hormon olup insanlarda bağlanma için önemli bir fonksiyonu üstlenmektedir(13,14). Oksitosinin büyük kısmı hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerinde magnosellüler nöronlarda sentezlenir ve posterior hipofize

taşınır, daha sonra burdan kana salınır; ayrıca oksitosin paraventriküler çekirdekteki parvosellüler nöronlardan da salınır(15–18). Oksitosinin vücudumuzda pek çok görevi vardır. Olumlu sosyal etkileşimi destekler, anksiyolitik etkisi vardır(16,19–21). Yapılan çalışmalarda plazma oksitosin düzeyleri ve anksiyete skorları arasında negatif bir ilişki saptanmıştır(22–24) ve güvenli anne çocuk etkileşimi görülen vakalarda oksitosin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(25,26). Plazma oksitosin düzeyi ile anksiyete bozuklukları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çoğunlukla genel anksiyete belirtileri dikkate alınmıştır, oksitosin düzeyi spesifik anksiyete bozukluklarında çok daha az incelenmiştir(27). 18-65 yaş arası 23 sosyal fobili erkekle yapılan bir çalışmada yaş ve eğitim yılı kontrol edildikten sonra, daha yüksek oksitosin seviyelerinin daha fazla Liebowitz Sosyal Anksiyete Ölçeği skorlarıyla anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır(28). 39 sosyal fobisi olan kişi ve 28 sağlıklı kontrolle yapılan bir başka çalışmada oksitosin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır(29). Seperasyon anksiyetesi ile oksitosin düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma olmakla birlikte literatürde bu çalışmaların çocuk ve ergenlerde çok daha az sayıda olduğu görülmüştür(30). Gebe kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada gebelikte ölçülen depresyon, seperasyon anksiyetesi ve diğer anksiyete skorları ve güvensiz bağlanma stili ile postpartum dönemde düşük oksitosin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur(31). 18-70 yaş arası psikiyatrik müdahalelere yanıt vermeyen anksiyete ve duygudurum bozukluğu olan hastalar arasından seçilen, klinik olarak anlamlı seperasyon anksiyetesi olan vakalara bağlanma temelli bir psikoterapi uygulanmış, terapi öncesi ve sonrası oksitosin düzeylerine bakılmış; ancak anlamlı bir değişiklik olmamıştır(32). 7-16 yaş arası anksiyeteli 50 çocukla yapılan bir çalışmada seperasyon anksiyeteli çocuklarda ölçülen tükürük oksitosini diğer anksiyete bozukluklarına göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuş, seperasyon anksiyetesi şiddeti ile oksitosin düzeylerinin negatif ilişkili olduğu ve aile uyumu puanları ile tükürük oksitosin düzeylerinin de negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir(27). 7-16 yaş arasında 41 anksiyeteli çocukta yapılan başka bir çalışmada seperasyon anksiyeteli çocuklarda diğer anksiyeteli çocuklara göre anne-çocuk etkileşimi (duygusal iletişim, anne müdahalesi, anne duyarlılığı, çocuk katılımı) sonrası oksitosin yanıtının anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir(33). Bilindiği gibi seperasyon anksiyetesi olan çocuk ve ergenler bağlanma figüründen ayrıldığında yoğun anksiyete duyarlar(3). Oksitosinin bağlanma konusundaki fonksiyonu göz önüne alındığında ve güvensiz bağlanmanın anksiyete bozukluğu etyolojisindeki yeri de düşünüldüğünde(8)

seperasyon anksiyetesi bozukluğunda oksitosin düzeylerini ölçmenin yararlı olabilir. Ancak literatürdeki mevcut çalışmalar sadece seperasyon anksiyetesi olan bir örneklem ile değil, diğer anksiyete bozukluklarının da yer aldığı heterojen bir grup ile yapılmıştır. Ayrıca bu çalışmaların çoğunda sağlıklı kontrol grubu da yer almamaktadır. Literatürde seperasyon anksiyeteli çocuklarla birlikte aynı zamanda ebeveynlerin oksitosin düzeylerine bakıldığı bildiğimiz kadarıyla hiç çalışma bulunmamaktadır. Aynı zamanda çocuklarda oksitosin düzeyindeki değişim tedavi sonrası yeniden değerlendirilmemiştir. Ayrıca birçok çalışmada oksitosin düzeyine tükürükten bakılmış olması da bu çalışmalar için önemli bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir(27,32,33).

Yukarıda bahsettiğimiz literatürdeki boşluğu ve mevcut çalışmaların kısıtlılıklarını da göz önünde bulundurarak bu çalışmamızda şunları amaçladık; seperasyon anksiyetesi olan çocukların ve bu çocukların ebeveynlerinin plazma oksitosin düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırmak, seperasyon anksiyeteli çocuklar ve annelerindeki oksitosin düzeylerinin tedaviden 3 ay sonra anksiyetedeği değişimle ilişkisini incelenmek. Çalışmamızın seperasyon anksiyetesinin biyolojik temellerinin daha iyi açıklanmasına katkı sunacağını düşünmekteyiz. Aynı zamanda tedavi sonrası oksitosin düzeylerindeki değişimin saptanmasının bu olguların takibi ve ileri tedaviler için fikir verebileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmamızda seperasyon anksiyeteli çocuklarda ve annelerinde sağlıklı kontrol grubuna göre oksitosin düzeylerinin daha düşük olmasını, seperasyon anksiyeteli çocuklarda ve annelerinde, çocukların tedavisinden 3 ay sonra anksiyete düzeyindeki azalmayla beraber oksitosin düzeylerinde artış olması, seperasyon anksiyetesi klinik şiddetiyle oksitosin düzeyleri arasında ters bir korelasyon olmasını, seperasyon anksiyetesi düzelme şiddetiyle oksitosin düzeylerinin artışı arasında bir korelasyon olmasını beklemekteyiz.



4. GENEL BİLGİLER

4.1 Seperasyon Anksiyetesi

Seperasyon anksiyetesi bozukluğu, evden veya yakın bağlanma figürlerinden ayrılmaya ilişkin aşırı korku veya endişe ile karakterizedir(3). Seperasyon anksiyetesi bebeklik ve erken çocukluk döneminde normal gelişimsel özellik olarak görülebilirken okul çağı çocuklarında ve ergenlerde gelişimsel döneme uygun olmayan, aşırı miktarda kaygı ile pek çok alanda işlevselliği etkileyen bir bozukluktur(34). Bebeklik ve erken çocukluk döneminde gelişimsel olarak görülen seperasyon anksiyetesi primer bakımverenden ayrılmakla karakterize olarak 7-12 ay arasında başlar, 9-18 ay arasında pik yapar ve 2,5 yaşlarında sona erer(2). Seperasyon anksiyetesi bozukluğu en erken ve en sık görülen anksiyete bozukluklarından biridir ve ortalama başlangıç yaşı 7'dir(5,7). Seperasyon anksiyetesi çocukların yaklaşık %4'ünde görülür(6). Seperasyon anksiyetesi bozukluğu olan çocuklar ebeveynlerinden ayrıldıklarında kendileri ve ebeveynlerinin sağlığı ve güvenliği hakkında aşırı endişe duyarlar, ayrılık konusunu içeren kâbuslar görebilirler, tek başlarına uyumakta zorlanırlar, ebeveynlerinden ayrıldıklarında somatik şikâyetler yaşayabilirler, okula gitmeyi reddedebilirler(1,3). Seperasyon anksiyetesi bozukluğu çocuklukta diğer anksiyete ve duygudurum bozuklukları için, erişkinlikte de birçok psikiyatrik rahatsızlık için güçlü bir risk faktörüdür; bu sebeple mutlaka tedavi edilmesi gerekir(35).

4.1.1 Tarihçe ve Tanı Ölçütleri

Psikiyatrik hastalıkları sınıflamak için bilinen 2 tanılama sistemi vardır. Bunlardan Amerikan Psikiyatri Birliği (APA)'nin aralıklı olarak yayınladığı DSM ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün yayınladığı Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD)'dir. Seperasyon anksiyetesi bozukluğu DSM-I ve DSM-II'de yer almamaktadır. Seperasyon anksiyetesi DSM-III'le birlikte ilk defa çocukluk dönemi hastalığı olarak tanımlanmıştır. Seperasyon Anksiyetesi DSM-IV'te "Genellikle İlk Olarak Bebeklik, Çocukluk veya Ergenlik Döneminde Teşhis Edilen Bozukluklar" başlığı altında yer alan tek anksiyete bozukluğu iken(36) DSM-5'te Anksiyete Bozuklukları başlığı altında yer alır(3). Daha önce DSM-IV-TR'de yer alan seperasyon anksiyetesi başlangıç yaşının 18 yaş altında olması gerektiği ifadesi DSM-5'te kaldırılmıştır(3). DSM-IV-TR ve DSM-5'te çocuklarda seperasyon anksiyetesi tanısı için en az 4 hafta geçmesi

gerekir(3). DSM-5’te seperasyon anksiyetesi bozukluğu tanısı için erişkinlerde en az 6 ay süre geçmelidir(3).

DSM-5’ e göre seperasyon anksiyetesi bozukluğu tanısı koymak için kişide A maddesinin 8 belirtisinden en az 3’ünün görölmesi, gelişimsel döneme uygun olmayan aşırı kaygı duyması, çocuk ve ergenlerde en az 4 hafta süre ile kaygıları olması, işlevsellikte önemli düşme meydana gelmesi ve ayırıcı tanı olabilecek diğler bozuklukların dışlanması gereklidir. ICD-10’a göre seperasyon anksiyetesi bozukluğu tanısı koymak için başlangıç yaşı 18 yaşı altında olması gereklidir(37).

Tablo 1. DSM-5 Seperasyon Anksiyetesi Tanı Ölçütleri

A. Aşağıdakilerden en az üçünün olması ile belirli, kişinin bağlandığı insanlardan ayrılmasıyla ilgili gelişimsel olarak uygun olmayan ve aşırı düzeyde korku ya da kaygı duyması:
1. Evden ya da bağlandığı başlıca kişilerden ayrılacak gibi olduğunda ya da ayrıldığında hep aşırı tasalanma.
2. Bağlandığı başlıca kişileri yitireceği ya da bu kişilerin başına hastalık, yaralanma, yıkım, ölüm gibi kötü bir olay geleceğiyle ilgili olarak, sürekli bir biçimde, aşırı tasalanma.
3. Bağlandığı başlıca kişilerden birinden ayrılmaya neden olacak, istenmedik bir olay (örn. kaybolma, kaçırılma, bir kaza geçirme, hastalanma) yaşayacağıyla ilgili olarak, sürekli bir biçimde, aşırı tasalanma.
4. Ayrılma korkusundan ötürü, okula, işe ya da başka bir yere gitmek için dışarı çıkmayı, evden uzaklaşmayı hiç istememe ya da buna karşı koyma.
5. Evde ya da başka ortamlarda tek başına kalmaktan ya da bağlandığı başlıca kişilerle birlikte olmamaktan, sürekli bir biçimde, aşırı korku duyma ya da bu konuda isteksizlik gösterme.
6. Evinin dışında ya da bağlandığı başlıca kişilerden biri yanında olmadan uyuma konusunda isteksizlik gösterme ya da buna karşı koyma.
7. Yineleyici bir biçimde, ayrılma konusunu da içeren karabasanlar görme.

8. Bağlandığı başlıca kişilerden ayrıldığında ya da ayrılacak gibi olduğunda bedensel belirtilerle (örn. baş ağrıları, karın ağrıları, bulantı, kusma) ilgili yineleyen yakınmalarının olması.
B. Bu korku, kaygı ya da kaçınma süreklilik gösterir, çocuklarda ve ergenlerde en az dört hafta, erişkinlerde 6 ay ya da daha uzun sürer.
C. Bu bozukluk, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, okulla ilgili, işle ilgili diğer alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.
D. Bu bozukluk, otizm açılımı kapsamında bozuklukta değişikliğe aşırı direnç göstermekten ötürü evden ayrılmaya karşı koyma, psikozla giden bozukluklarda ayrılmaya ilişkin sanrılar ya da varsanılar, agorofobide güvenilir bir eşlikçi olmadan dışarı çıkmaya karşı koyma, yaygın kaygı bozukluğunda önem verdiği diğer kişilerin başına bir hastalık ya da başka kötü bir olay gelecek olmasından ötürü kaygılanma ya da hastalık kaygısı bozukluğunda bir hastalığının olduğuna ilişkin kaygı duyma gibi başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

4.1.2 Epidemiyoloji

Seperasyon anksiyetesinin çocuk ve ergenlerde yapılan farklı çalışmalarda prevalansı %2.4-%7.9 arasında bulunmuştur(4,6,38,39). Spence ve arkadaşlarının yaptığı 1 yıllık takip çalışmasında seperasyon anksiyetesi prevalansı %4.3 bulunmuştur(40). Shear ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çocuklarda yaşam boyu seperasyon anksiyetesi prevalansı %4.1 olarak bulunmuştur(41). Seperasyon anksiyetesinin kız çocuklarında erkeklere göre daha sık olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur(1,38,39,42); ancak cinsiyetler arası fark olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır(40,43). Seperasyon anksiyetesinin erkeklerde daha sık olduğunu saptayan ülkemizde yapılan bir çalışma da bulunmaktadır(44).

Seperasyon anksiyetesi bozukluğu en erken ve en sık görülen anksiyete bozukluklarından biridir ve ortalama başlangıç yaşı 7'dir(5-7). Başlangıç yaşı çalışmalarda farklılık gösterebilmektedir. Last ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ortalama başlangıç yaşı 9.4, Foley ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 10.9 olarak bildirilmiştir(39,45). Ergenliğe doğru seperasyon anksiyetesi sıklığı azalmaktadır(46).

Çocuklukta başlayan seperasyon anksiyetesi bozukluğu olan vakaların %36.1' i erişkinliğe kadar tanıyı karşılamaktadır(41). Seperasyon Anksiyetesinin yetişkinlerde 12 aylık prevalansı %1.9 iken yaşam boyu prevalansı %6.6 bulunmuştur(41). Son zamanlarda yapılan çalışmalar erişkinlikte tanı almaya başlayan seperasyon anksiyetesi bozukluğunun artmaya başladığını göstermektedir. Shear ve arkadaşlarının yaptığı bir prevalans çalışmasında seperasyon anksiyetesi olan olguların %77'5'inin 18 yaşından sonra tanı aldığı gösterilmiştir(41). Silove ve arkadaşlarının yaptığı 18 ülkeden katılımcı içeren geniş örneklemli bir çalışmada seperasyon anksiyetesi olan olguların %43.1'inin 18 yaşından sonra tanı aldığı gösterilmiştir(47). Seperasyon anksiyetesi başlangıç yaşını erkeklerin yetişkinlikte bildirme olasılığı daha yüksektir(41,47). Erişkin psikiyatri kliniğine başvuran olgularda seperasyon anksiyetesi prevalansının %12 ile %40 arasında değiştiği saptanmıştır(48,49).

4.1.3 Etiyoloji

Seperasyon anksiyetesi etyolojisinde biyolojik, genetik, nörokimyasal, hipotalamopituitar adrenal sistem değişiklikleri, nöroanatomik, psikolojik, bağlanmayla ilişkili faktörler rol oynamaktadır.

4.1.3.1 Biyolojik Faktörler

4.1.3.1.1 Genetik Faktörler

Seperasyon anksiyetesi bozukluğunun etyolojisinde hem genetik hem çevresel faktörler etkilidir; ancak genetik ve çevresel etkilerin göreceli rollerine ilişkin bilgiler karmaşıktır(50). Eaves ve arkadaşları 8-16 yaş arası 1412 ikizle yaptığı bir çalışmada seperasyon anksiyeteli kız ikizlerde patolojinin genetik ve ortak olmayan çevre etkileşimi ile ortaya çıktığını saptamıştır(51). Aynı örneklemde yapılan başka bir çalışmada Topolski ve arkadaşları genetik faktörlerin tahmini katkısının %4, bakımverenin kaybı gibi ortak çevresel faktörlerin katkısının yaklaşık %40 olduğunu öne sürmüştür(52). Feigon ve arkadaşlarının yaptığı 2043 seperasyon anksiyeteli ikizle yaptığı bir çalışmada seperasyon anksiyetesi bozukluğunun etyolojisinde hem genetik hem ortak çevresel etkinin rol oynadığı, kızlarda genetik etkinin daha ön planda olduğu vurgulanmıştır(53). Cronk ve arkadaşları 1887 kız ikizi inceleyen bir çalışmada seperasyon anksiyetesi bozukluğu gelişiminde genetik faktörlerin orta derecede etkili olduğunu,

sosyoekonomik dezavantajın az düzeyde etkili olduğunu, baba yokluğunun önemli derecede etkili olduğunu saptamıştır(54).

Ebeveyn psikopatolojisini inceleyen birçok çalışmada ebeveynlerinde panik bozukluk ve majör depresyon olan çocuklarda seperasyon anksiyetesi riskinin arttığı saptanmıştır(55–57). Pine ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çocuklukta görülen seperasyon anksiyetesinin karbondioksit maruziyetine aşırı duyarlılık gösterdiği, bu durumunda erişkin panik bozukluğun fizyolojisine benzediği saptanmıştır(58). Capps ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise agorafobili annesi olan çocuklarda daha fazla seperasyon anksiyetesi bozukluğu saptanmıştır(59). Sadece belirli anksiyete bozuklukları vakaları olan sınırlı sayıda çalışmalar ailelerde anksiyete bozukluklarının genetik aktarımına dair kesin sonuçlara varılmasını engellemektedir(50). Seperasyon anksiyeteli çocukların annelerinde yaşam boyu herhangi bir anksiyete bozukluğu görülme sıklığı %82 bulunmuştur ve annelerin %57'sinde herhangi bir anksiyete bozukluğu çocuklarında anksiyete bozukluğu görüldüğü bir anda ortaya çıkmıştır(60). Yapılan bir başka çalışmada annede anksiyete bozukluğu olması çocuklarda anksiyete bozukluğunu artırırken babada anksiyete bozukluğu olması artırmamaktadır(61). Yapılan bir diğer çalışmada seperasyon anksiyeteli çocukların ailelerinde %63 sıklıkta yetişkin ayrılma anksiyetesi bozukluğu saptanmıştır(62).

Araştırmacılar belirsiz bir uyarana karşı davranışsal inhibisyon olarak bilinen bir mizac yapısı tanımlamışlardır(63). 2 ile 7 yaş arasındaki 56 çocukla yapılan bir çalışmada davranışsal inhibisyonu olan çocukların 3 yıl içindeki takiplerinde seperasyon anksiyetesi ve diğer anksiyete bozukluğu riski kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmaktadır(64). 13 yaşında olan 79 ergenle yapılan bir çalışmada geçmişte davranışsal inhibisyonu olan gençlerin anksiyete bozuklukları arasındaki ilişkisi incelenmiştir; davranışsal inhibisyon ile sosyal fobi ile anlamlı ilişki göstermiş olup seperasyon anksiyetesi ile ilişkisiz bulunmuştur(65). Bu durum mizacın etkilerinin ergenliğe kadar korunduğunu göstermektedir(65).

4.1.3.1.2 Nörokimyasal Faktörler

Seperasyon anksiyete bozukluğu etyolojisinde nörokimyasal maddeler olarak serotonin, dopamin, GABA, opioid ve oksitosin sistemi rol oynamaktadır(66).

Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında anneden ayrı kalmak gibi erken strese maruz kalanların ve serotonin taşıyıcı bağlantılı promotor bölgesinde (5-HTTLPR) uzun (l) aleline göre kısa (s) aleline sahip olanların anksiyete ve depresyon geliştirme risklerinin daha fazla olduğu saptanmıştır(67,68).

Seperasyon anksiyeteli çocuklarda düşük anne-çocuk dil stili eşleşmesi olanlarda μ -opioid reseptör genindeki (OPRM1) fonksiyonel A118G polimorfizminin (rs1799971) G aleli arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır(69).

8-17 yaş arasında subklinik seperasyon anksiyetesi ve (Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu) DEHB'si olan 42 hastadan oluşan örnekleme hastalara dopamin ve norepinefrinin sinaptik kullanılabilirliğini artıran ve ayrıca serotonin 1A reseptörüne bağlanan bir madde olan metilfenidat verilmiş olup 12 hafta boyunca takip edilmiş ve DEHB belirtilerine paralel olarak seperasyon anksiyetesi belirtileri düzelmiştir ve subklinik seperasyon anksiyetesi belirtilerinin DEHB'ye sekonder olabileceği düşünülmüştür; bu çalışma seperasyon anksiyetesi etyolojisinde dopaminin rol aldığını gösteren çalışmalardan biridir(70). 95 çocukla yapılan bir çalışmada Dopamin reseptör D4 geni (DRD4) 7 tekrar aleli taşıyan çocuklarda yabancı durum testinde seperasyon anksiyetesiyle baş etmek için daha fazla güvensiz bağlanma gözlenmiştir(71).

Panik bozukluğa eşlik eden seperasyon anksiyetesi olan olgularla yapılan bir çalışmada daha düşük yoğunlukta periferik tip benzodiazepin reseptörü (PBR)'leri saptanmış olup PBR yoğunluğu seperasyon anksiyetesi şiddeti puanları ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır ve PBR'nin yoğunluğunun panik bozukluğa eşlik eden seperasyon anksiyetesi olan olgularda bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür(72). Yapılan başka bir çalışmada major depresyona eşlik eden seperasyon anksiyeteli olgularda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır(73).

Oksitosin bağlanmada etkili rol oynar(74). Anksiyete bozukluğu olan 50 adolesandan oluşan bir çalışmada seperasyon anksiyeteli çocuklarda diğer anksiyete bozukluklarına göre tükrük oksitosini anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur(27). Anksiyete bozukluğu olan 41 adolesanla yapılan başka bir çalışmada 7 dakikalık anne-adolesan (duygusal iletişim, anne müdahalesi, anne duyarlılığı, çocuk katılımı) etkileşimi sonrası artan oksitosin miktarı başlangıçtaki seperasyon anksiyetesi şiddetiyle anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur ve oksitosin seperasyon anksiyetesi arasındaki ilişkiye ışık tuttuğu düşünülmüştür(33). 188 depresyonlu hasta ve 225 sağlıklı kontrolle yapılan bir çalışmada Oksitosin reseptörü (OXTR) rs53576 GG

genotipinin G protein $\beta 3$ alt birimi G $\beta 3$ rs5443 T alleli ile kombinasyonu seperasyon anksiyetesi varlığı ve şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur(75). Gebelerle yapılan bir çalışmada doğum sonrası düşük oksitosin seviyeleri hamilelik sırasında daha yüksek seperasyon anksiyetesi semptomları ile ilişkilendirilmiştir(31).

4.1.3.1.3 Kortikotropin Salınım Faktörü ve Hipotalamopituiter Adrenal Sistem

Stres altında hipotalamustan salınan kortikotropin Salınım Faktörü (KSF) aracılığıyla hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanır. ACTH ise adrenal bezlerden kortizol salınmasını uyarır(76). Yapılan bir çalışmada KSF ve Hipotalamopituiter Adrenal Sistem (HPA)'nın aktive olmasıyla kortizol seviyelerinin artması seperasyon anksiyetesiyle ilişkili bulunmuştur(77). 12 aylık 152 çocukla yapılan bir çalışmada çocukların banyo yapması, aşı olması ve yabancı durum prosedürüne maruz kalması bile (anneden iki kısa ayrılık dahil) önemli ölçüde artan bir tükürük kortizol yanıtı ortaya çıkarmıştır(78). 8-16 yaş arası anksiyete bozukluğu olan 99 çocukla yapılan bir çalışmada öğle vaktinde bakılan kortizol düzeyi yüksekliği seperasyon anksiyetesi bozukluğuyla anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur; ancak sabah bakılan kortizolle ilişkisi bulunmamıştır(79).

4.1.3.1.4 Nöroanatomik Faktörler ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Seperasyon anksiyetesi bozukluğu olan çocuk ve ergenlerin de dahil olduğu anksiyetesi olan çocuklarla yapılan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmasında anksiyeteli çocukların dorsal anterior singulatlarının daha büyük gri madde hacimleri olduğu ve ventrolateral prefrontal kortekste, postsentral girusta ve kuneus/prekuneusta gri cevher hacimlerinin azalmış olduğu gözlenmiştir ve bu veriler, anksiyete bozukluğu olan pediatrik hastalarda korkunun işlenmesi ve düzenlenmesinde daha önce rol oynayan bölgelerde yapısal farklılıkların varlığını göstermektedir(80). İçinde seperasyon anksiyeteli çocukların da yer aldığı 8-19 yaş arası 23 anksiyeteli çocukla yapılan fMRI çalışmasında dorsolateral prefrontal korteks aktivasyonunun azaldığı saptanmıştır(81). 51 erkek çocukla yapılan fMRI çalışmasında güvenli

bağlanan çocuklar, bağlanma kalitesi düşük olan diğer çocuklara kıyasla dorsolateral prefrontal korteks, amigdala, singulat korteks ve striatumu içeren frontal, limbik ve bazal ganglion alanlarında daha fazla aktivasyon gösterdiği saptanmıştır ve bu bölgelerin duygusal bilgi işlemede kilit bir role sahip olduğu düşünülmüştür(82). 45 anksiyeteli çocuğun psikiyatrik değerlendirmesinin yapıldığı 5 yıllık bir takip çalışmasında okul öncesi seperasyon anksiyetesi bozukluğu öyküsü ile okul çağında yapılan görüntüleme çalışmasında öfkeli yüzlere tepki olarak amigdala ve ventral prefrontal korteksler arasında daha az işlevsel bağlantı olduğu; amigdala ve dorsal prefrontal korteksler arasında daha fazla bağlantı olduğu; okul öncesi kaygı öyküsü ile nörobiyolojik olarak kalıcı değişikliklerin olduğu ortaya konmuştur(83).

4.1.3.2 Psikolojik Faktörler

Ebeveyn tutumları çocuklarda anksiyete bozukluğu gelişimine zemin hazırlar(50). Annenin aşırı eleştirel olması ve aşırı duygusal katılımı çocuklarda davranışsal inhibisyonu ve anksiyete bozukluğunu artırmaktadır(84). Anksiyeteli çocukların ebeveynlerinin daha çok kontrolcü, müdahaleci ve daha az kabul edici oldukları gösterilmiştir(85,86). Yapılan çalışmalarda anksiyeteli çocukların belirsiz durumları daha çok tehdit verici olarak yorumladıkları ve daha çok kaçındıkları, ebeveynlerinin de bu kaçınmaları daha çok pekiştirdiği gözlenmiştir(87,88). Aynı zamanda anksiyeteli çocuklar ebeveynlerini rol model olarak kaygılı tutumu öğrenebilirler(89). Anksiyeteli çocukların ebeveynlerinin daha az problem çözme ve iletişim becerilerinin olduğu saptanmıştır(90).

Ayrıca, anksiyeteli çocukların annelerinin sağlıklı çocukların annelerine kıyasla çocuklarının bir görevle ilgili davranışları gerçekleştirme becerilerine daha az güvendiği bulunmuştur(91). Seperasyon anksiyeteli çocukların ebeveynlerinin özellikle ayrılık anlarında çocukların anksiyeteleriyle ilgili daha çok işlevsel olmayan bilişlere sahip oldukları, daha az ebeveyn öz yeterliliğine sahip oldukları ve ebeveynlerin, çocuklarından ayrılma anlarında kaçınmayı pekiştirdikleri saptanmıştır(5).

Seperasyon anksiyetesi bozukluğu genellikle bir yakınının kaybı veya hastalığı, taşınma, okul değişikliği, ebeveynlerin boşanması, göç gibi stresli bir yaşam olayı sonrasında ortaya çıkabilir(3). Akran ilişkilerinde zorluklar, zorbalık görmek anksiyete oluşumunda ve sürdürülmesinde etkili çevresel faktörlerden bir diğeridir(92).

4.1.3.3 Bağlanmayla İlişkili Faktörler

Çocuk ve ergenlerde anksiyete bozuklukları için potansiyel etyolojik faktörlerden biri çocuğun bakım verene güvensiz bağlanmasıdır(8). Güvensiz bağlanan çocuklar özellikle kaygılı-ambivalan bağlanma biçimi gösteren çocuklar daha fazla seperasyon anksiyetesi göstermiştir(93). Ebeveynleriyle güvensiz bağlanma özellikle kaygılı-ambivalan bağlanma gösteren çocuklarda anksiyete bozukluğu riski artmaktadır(10,94,95). Güvensiz bağlanma öyküsü, okul öncesi çocuklarda duygu düzenleme becerilerinde zorluklara ve kötü akran ilişkilerine sebep olabildiği; bu zorlukların çocuk ve ergenlerde anksiyete belirtilerine neden olduğu gösterilmiştir(9). Yapılan bir çalışmada kaygılı-kaçıngan bağlanma ile kaygılı-ambivalan bağlanma biçimleri arasında anksiyete bozukluğuna sebep olma açısından bir farklılık saptanmamıştır; ancak her iki bağlanma biçiminin de anksiyete bozukluğuna neden olduğu bildirilmiştir(96). Güvensiz bağlanan, davranışsal inhibisyon gösteren ve anneleri de anksiyeteli olan çocuklarda anksiyete şiddetinin daha fazla olduğu görülmüştür(97).

4.1.4 Klinik Özellikler

Seperasyon anksiyetesi bozukluğu olan çocuklar ebeveynlerinden ayrıldıklarında kendilerinin ve ebeveynlerinin sağlığı ve güvenliği hakkında aşırı endişe duyarlar, ayrılmayı reddedebilirler, ayrılık konusunu içeren kabuslar görebilirler, tek başlarına uyumakta zorlanırlar, ebeveyni olmadan evi dışında bir yerde kalmakta zorlanırlar, ebeveynlerinden ayrıldıklarında karın ağrısı, baş ağrısı, mide bulantısı gibi somatik şikayetler yaşayabilirler, okula gitmeyi reddedebilirler(1–3).

Seperasyon anksiyeteli çocuklar “yapışkan” olarak nitelendirilen çocuklardır, ebeveynini takip eden davranışlar sergileyebilirler, etkilenen çocuk ailenin diğer çocukları için daha az ebeveynlik süresine yol açabilecek önemli ölçüde ilgi ve zaman talep eder, bu durum ailenin diğer üyelerini dışlayabilen ebeveyn çocuk ilişkisi ile sonlanabilir(50,98). Seperasyon anksiyetesi olan çocuk kaygılarının yönetimi için güvence olan ebeveynine bağımlı hale gelir ve kaygılarını bağımsız olarak yönetebileceği inancını kaybeder(98).

Seperasyon anksiyeteli çocuklar ebeveynlerinden veya evlerinden uzakta kalmakta zorlandıkları için birçok sosyal fırsatı kaçırmaları; okula gitmek istemezler, bu durum akademik başarılarının gelişimini önler(50,98). Seperasyon anksiyetesiyle yakından ilişkili bir başka bozukluk okul reddidir(99). Okul reddi heterojen bir tanıdır ve semptomları büyük ölçüde eşlik eden psikopatolojiye bağlı olarak değişir. Okul reddi içe atım ve dışavurum bozukluklarıyla birlikte görülebilir. Okul reddi dışavurum bozukluklarıyla birlikte olduğunda karşı gelme semptomları eşlik ederken içe atım bozukluklarıyla birlikte görüldüğünde ise somatik yakınmalar ve duygudurum belirtileri eşlik edebilir. Her iki durumda da çocuklar okula gitmek yerine evde vakit geçirmeyi, aile ve akran sorunlarını beraberinde getirir(50,100). Okul reddine en sık eşlik eden hastalık seperasyon anksiyetesi bozukluğudur(99). Kearney ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada seperasyon anksiyetesi %22 sıklıkla en sık eşlik eden bozukluk olarak bulunmuştur(99). Seperasyon anksiyetesi eşlik eden okul reddinde temel hedef çocuğun bir an önce okul ortamına geri döndürmektir(98).

Seperasyon anksiyetesi semptomları farklı yaş gruplarında değişmektedir. Francis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada seperasyon anksiyetesi olan daha küçük yaştaki çocuklarda daha şiddetli belirti göstermekle birlikte daha fazla ayrılık temalı kabus görüldüğü, tek başına evde kalmakta daha çok zorlanıldığı, okul reddinin daha çok olduğu; daha ileri yaşlarda okula gittikleri günlerde somatik belirtilerin daha çok olduğu görülmüştür(101).

4.1.5 Ayırıcı Tanı

Seperasyon anksiyetesi bozukluğu olan çocuklarda ayırıcı tanıda şu bozuklukların ele alınması gerekir.

- Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB)
- Panik bozukluk (PB)
- Agorafobi
- Sosyal fobi (SF)
- Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB)
- Hastalık kaygısı bozukluğu
- Major depresif bozukluk (MDB)
- Yas
- Davranım bozukluğu (DB)

- Karşıt olma karşıt gelme bozukluğu (KOKGB)
- Psikozla giden bozukluklar

Seperasyon anksiyetesi ile ayırıcı tanıya öncelikle diğer anksiyete bozuklukları girer. Seperasyon anksiyetesi ile yaygın anksiyete bozukluğunu ayırt etmek zor olabilir; çünkü her iki bozukluk da kişisel veya bağlanma figürlerinin sağlığı veya güvenliği ile ilgili endişeleri içerebilir(50). Seperasyon anksiyetesini yaygın anksiyete bozukluğundan ayırt ettiren en önemli özellik bağlanma figüründen ayrılma anında kaygıların özellikle yoğun olması ve yaygın kaygı bozukluğunda görülen diğer kaygıların olmaması ya da diğer kaygıların işlevselliği bozacak düzeyde olmamasıdır(3).

Seperasyon anksiyetesinde bağlanma figüründen ayrılırken yaşanan kaygılar yoğun olduğunda panik atak şeklinde görülebilir. Panik bozuklukta görülen panik ataklar beklenmedik bir anda ortaya çıkar. Seperasyon anksiyetesinde ise panik ataklar bağlanma figüründen ayrılma anında olur, beklenmedik bir anda ortaya çıkmaz ve panik bozukluktan farklı olarak beklenti anksiyetesi görülmez(3).

Agorafobi ile seperasyon anksiyetesini ayırt ettiren özellik kaçınılan durumlardaki bilişlerin farklı olmasıdır. Seperasyon anksiyetesinde bilişler bağlanma figürlerinden ayrı kalmakla ilgili iken; agorafobide panik atak benzeri belirtilerin, kaygıların ortaya çıkabileceği ortamlardan kaçmanın zor olabileceği, utanç verici durumlara düşebileceğiyle ilgilidir(3).

Seperasyon anksiyetesi ile sosyal fobi de sık karışabilir; çünkü her iki bozukluk da okula gitmek, evden uzak başka bir yerde kalabilmek gibi sosyal durumlarda endişe oluşturur(50). Seperasyon anksiyete bozukluğunun diğer anksiyete bozukluklarından ayırt edici yönü kaygının bağlanma figüründen ayrılmakla ilişkili olmasıdır ve bağlanma figürünün yanında kaygının büyük ölçüde azalmasıdır(50). Sosyal fobide ise kaygı oluşturan durum başkaları tarafından olumsuz değerlendirilme kaygısıdır, bağlanma figürü yanında olsa bile sosyal kaygıları devam etmektedir(3).

Travma sonrası stres bozukluğu ile seperasyon anksiyetesi travmanın olduğu dönemde sevdiklerinden ayrı kalma da söz konusu olmuşsa karışabilir. Ayırt ettiren esas nokta travma sonrası stres bozukluğunda istemsizce akla gelen zorlayıcı düşünceler ve travmayı hatırlatan

unsurlardan kaçınma ön planda iken seperasyon anksiyetesinde bağlanma figürlerinin sağlığı ve güvenliğiyle ilgili kaygılar ön plandadır(3).

Hastalık kaygısı bozukluğunda esas kaygı hastalık tanısıdır, seperasyon anksiyetesinde görülen bağlanma figürlerinin zarar görebileceği veya kaybedeceği endişeleri değildir(3).

Seperasyon anksiyeteli çocuklar bağlanma figürlerinden ayrıldıklarında depresif duygudurum gösterebilirler. Major depresif bozukluktaki duygudurum günün büyük kısmında depresedir, bağlanma figüründen ayrılmakla ilişkisizdir, anhedoni gözlenir, uyku, iştah değişiklikleri, ölüm düşünceleri, umutsuzluk, karamsarlık, suçluluk düşünceleri gözlenebilir(3). Seperasyon anksiyetesi tek başına ise anksiyöz bir duygudurum görülür.

Yasta bir kayıp vardır, kişi kaybettiği kişiye özlem duyar, üzüntü hissedebilir, kayıpla ilgili düşünceleri olur; seperasyon anksiyetesinde ise bağlandığı kişilerden ayrılmakla ilgili kaygılar olur(3).

Davranım bozukluğu ile seperasyon anksiyetesi okul reddi nedeniyle ayırıcı tanıya girer. Davranım bozukluğunda çocuk okula gitmeyi reddeder, insanlara, hayvanlara, eşyalara bilerek isteyerek zarar verir, empati duygusundan yoksundur. Seperasyon anksiyetesinde ise çocuk bağlandığı kişilerden ayrılmakla ilgili zorluk yaşadığı için okula gitmekte endişelenir(3).

Seperasyon anksiyetesinde bağlandığı kişilerden ayrılırken ayrılmak istememe ve karşı gelme davranışları görülebilirken karşıt olma karşıt gelme bozukluğunda ayrılmakla ilişkisiz yaygın karşı gelmeler olur(3).

Seperasyon anksiyetesinde genellikle akşam saatlerinde, bağlandığı kişiden uzak kalmayla ortaya çıkan yanılsamalar ortaya çıkabilirken, psikotik bozuklukta durumdan bağımsız yaygın varsanılar, hezeyanlar görülebilir(3).

4.1.6 Eş Tanılar

Seperasyon anksiyetesi bozukluğunda çocuk ve ergenlerde görülen diğer psikiyatrik hastalıklarda olduğu gibi sık olarak eş tanılar görülür. Yaşla birlikte seperasyon anksiyetesinin eştanı sıklık oranı artmaktadır, bu durum daha erken yaşta görülen seperasyon anksiyetesinin daha pür anksiyete olduğunu düşündürmektedir(40).

Çocuk ve ergenlerde özellikle yaygın anksiyete bozukluğu ve özgül fobiler sık eşlik ederken erişkinlerde özgül fobi, panik bozukluk, agorafobi, yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal fobi, travma sonrası stres bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, majör depresif bozukluk, bipolar bozukluk, kişilik bozuklukları sık eşlik eder(3). Seperasyon anksiyetesiyle sık görülen diğer bir durum okul reddidir, seperasyon anksiyetesi %22 sıklıkla okul reddine en sık eşlik eden bozukluktur(99).

Yapılan 1 yıllık takip çalışmasında seperasyon anksiyetesiyle birlikte sık olarak eştanıların görüldüğü; en sık görülen eş tanıların %28.9 sıklık ile DEHB, %23.6 sıklık ile major depresif bozukluk, %19.4 sıklık ile yaygın anksiyete bozukluğu, %18.2 sıklık ile sosyal fobi, %10.4 sıklık ile obsesif kompulsif bozukluk, %9.9 sıklık ile davranım bozukluğu olduğu saptanmıştır(40). Yapılan bir başka çalışmada seperasyon anksiyetesiyle birlikte %65.3 oranında eştanının görüldüğü; en sık görülen eştanıların ise %19.3 sıklıkla özgül fobilerin olduğu, %16.4 ile karşıt olma karşıt gelme bozukluğunun eşlik ettiği saptanmıştır(102). Foley ve arkadaşlarının yaptığı 161 seperasyon anksiyeteli çocukla yapılan 18 aylık takip çalışmasında %26'sında eştanı görüldüğü; en sık görülen eş tanıların yaygın anksiyete bozukluğu, depresif bozukluk, özgül fobi, DEHB, karşıt olma karşıt gelme bozukluğu ve davranım bozukluğu olduğu saptanmıştır(39). Last ve arkadaşlarının yaptığı seperasyon anksiyeteli çocukların olduğu bir çalışmada takip süresince %8.3 bir anksiyete bozukluğu, %8.3 dürtü kontrol bozuklukları, %16.7 sıklılığında depresif bozukluk eştanıları bulunmuştur(103).

4.1.7 Klinik Seyir ve Prognoz

Seperasyon anksiyetesi bozukluğu olan çocukların %80'inde iyileşme gözlenmektedir; DEHB, karşıt olma karşıt gelme bozukluğu eştanısı ve ebeveynlerinde evlilik sorunları olan vakalarda bozukluğun anlamlı olarak daha fazla devam ettiği ve bu olgularda daha fazla depresif bozukluk olduğu saptanmıştır(39).

Çocuklukta başlayan seperasyon anksiyetesi bozukluğu olan vakaların %36.1' i erişkinliğe kadar tanıyı karşılamaktadır(41). Erişkin dönemde anksiyete bozukluğu tanısı saptanan olguların % 75' inde çocukluk döneminde seperasyon anksiyetesinin olduğu bildirilmiştir(104).

20 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde çocukluk çağında görülen seperasyon anksiyetesi erişkinlik döneminde görülen panik bozukluk riskini 3 kat ve diğer anksiyete bozuklukları riskini 2 kat artırdığı, yapılan başka çalışmalarda da benzer sonuçların görüldüğü

saptanmıştır(105–108). Seperasyon anksiyetesi olan çocuklarda panik bozukluk hastalarına benzer şekilde karbondioksit maruziyetine karşı bir duyarlılık gözlenmiştir, iki bozuklukta da benzer etyoloji olabileceği fizyoloji çalışmalarında desteklenmektedir(58).

Çocuk ve ergenlerde görülen seperasyon anksiyetesi yaşam boyu diğer anksiyete bozukluklarını yaklaşık 5 kat, duygudurum bozukluklarını yaklaşık 4 kat, dürtü kontrol bozukluklarını yaklaşık 3 kat, alkol madde kullanımını yaklaşık 2 kat artırmaktadır(41). 11 ülkeden 1420 katılımcının katıldığı anksiyete bozukluklarını içeren uzun dönem bir takip çalışmasında seperasyon anksiyetesi panik bozukluk, agorafobi, yaygın anksiyete bozukluğu, depresif bozuklukla ilişkili; dışavurum bozukluklarıyla ilişkisiz bulunmuştur(109).

Yapılan 7 yıllık bir takip çalışmasında bilinenin aksine çocuklukta görülen seperasyon anksiyetesi erişkinlikte görülen panik bozukluk için spesifik bir risk oluşturmamaktadır; aksine özgül fobi, obsesif kompulsif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, akut stres bozukluğu için artmış risk oluşturduğu bildirilmiştir(110).

4.1.8 Tedavi

Seperasyon anksiyetesi bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal fobide kaygılı bilişler, somatik yakınmalar, kaçınmalar, uyku sorunları gibi benzer belirtiler vardır ve sıklıkla eştanı olarak görülürler(39,40,111). Anksiyete bozukluklarına dair birçok çalışma etyolojisi, klinik özellikleri, tedavisi benzeyen bu 3 anksiyete bozukluğunu bir arada incelemektedir(112). Bu 3 anksiyete bozukluğu antidepresan ilaçlara ve bilişsel davranışçı terapiye (BDT) iyi yanıt verirler(112).

Çocuk ve ergenlerde anksiyete bozukluğunun psikososyal ve psikofarmakolojik tedavisini inceleyen çalışmalar giderek artmaktadır(112). Psikofarmakolojik tedavi olarak ön planda antidepresan ilaçlar kullanılır. Çocuk ve ergenlerde seperasyon anksiyetesi, sosyal fobi, yaygın anksiyete bozuklukları için 6 yaş altında hiçbir antidepresan ilacın ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı yoktur; 6 yaş üstü çocuklar için farklı endikasyonlarla FDA onayları bulunmaktadır(112). Çocukluk çağı seperasyon, sosyal, yaygın anksiyete bozukluklarını tek tek veya kombine halde inceleyen çok sayıda kısa süreli, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar

mevcuttur(112). Çocukluk çağı anksiyete bozukluklarının eşanı oranları düşünüldüğünde ilk olarak anksiyete bozukluklarını birlikte ele alan çalışmalar incelenmiştir.

Birmaher ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 7- 17 yaş arasında seperasyon, sosyal, yaygın anksiyete bozukluğu tanıları olan 74 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Bir gruba fluoksetin (20 mg/güne kadar) diğer gruba placebo verilmiş olup 12 hafta takip edilmiştir. Takibin 9. haftasında Fluoksetin (%61) verilen grupta plaseboya (%35) göre anksiyete semptomlarını azaltmada ve işlevselliği düzeltmede tedavi yanıtı olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve 1 yıllık takiplerinde de tedavi kazanımlarını korumuştur. Başlangıçtaki anksiyete şiddeti ve pozitif aile öyküsünün varlığı daha kötü işlevsellikle ilişkili bulunmuştur. Yan etkiler minimaldir; ancak fluoksetin (%44) verilen grupta plasebo (%22) verilen gruba göre karın ağrısı anlamlı olarak daha yaygındır ve davranışsal inhibisyon daha yaygın görülmüştür; ancak anlamlı değildir(113).

Pediyatrik Psikofarmakoloji Anksiyete Çalışma Grubu Araştırma Birimi tarafından 6-17 yaş arasında seperasyon, sosyal, yaygın anksiyete bozukluğu tanısı olan 128 çocuk ve ergenin dâhil edildiği randomize çift kör placebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada bir gruba fluvoksamin (300 mg/güne kadar) diğer gruba placebo verilmiş olup 8 hafta takip edilmiştir. Fluvoksamin (%76) verilen grupta plaseboya (%29) göre anlamlı olarak tedavi yanıtları daha yüksek bulunmuştur, pediyatrik anksiyete derecelendirme ölçeğinde anksiyete puanlarında plasebo grubuna göre anlamlı olarak düşme saptanmıştır ve hafif advers olaylar görülmüştür, abdominal rahatsızlık daha yaygın saptanmıştır(114). Aynı örneklem ile yapılan 6 aylık takip sürecinde fluvoksamin ile tedavi kazanımları katılımcıların %94'ü tarafından korunmuştur, fluvoksamine yanıt vermeyen vakalarda fluoksetin tedavisine yanıt alınmıştır(115).

Çocuk ve ergenlerde anksiyete bozuklukları tedavisini inceleyen şimdiye kadarki en kapsamlı çalışma Çocuk ve Ergen Anksiyete Multimodal Çalışmasıdır (CAMS)(116). CAMS çalışmasına seperasyon, sosyal, yaygın anksiyete bozukluğu tanısı olan 7-17 yaş arasında 488 çocuk ve ergen dâhil edilmiş; bir gruba sertralin (200 mg/güne kadar), bir gruba 14 seans BDT, bir gruba bu iki tedavinin kombinasyonu, son gruba da placebo verilmiş olup 12 hafta boyunca takip edilmiştir ve başlangıç, dördüncü, sekizinci, onikinci haftalarda kaygı şiddeti değerlendirilmiştir(116). Çalışmada kombine tedavi tek başına ilaç ve tek başına BDT'den daha üstün bulunmuştur, tek başına ilaç ve tek başına BDT eşit etkinlikte ve tüm tedaviler placeboya

üstün bulunmuştur(116). Sertalin iyi tolere edilmiştir, sertralin ve plasebonun yan etki açısından herhangi bir farkı olmamıştır ve herhangi bir advers olay bildirilmemiştir(116).

Çocukluk çağı kaygı bozukluklarına ilişkin çalışmaların çoğunda eş tanı olarak ortaya çıkan kaygı bozuklukları olan olgular dahil edilmeden yapılmıştır(112). Seperasyon anksiyeteli 20 çocukla yapılan çift kör, randomize bir çalışmada bir gruba imipramin, diğer gruba plasebo verilmiştir ve tedavi yanıtı olarak imipraminin plaseboya bir üstünlüğü olmamıştır, iki grupta da iyileşme oranları %50 civarındadır(117). Yan etki oranları ise imipramin alan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur(117). En sık görülen yan etkiler iritabilite ve öfke patlamalarıdır(117).

Seperasyon anksiyetesine eşlik eden diğer bir tanı okul reddidir. Okul reddi olan 63 anksiyeteli ve depresif adolesanın dahil edildiği, 47 adolesan ile tamamlanan bir çalışmada bir gruba imipramin ve BDT kombinasyonu, diğer gruba plasebo ve BDT kombinasyonu verilmiş olup 8 hafta takip edilmiştir. Okula gitme oranları ve depresif belirtiler açısından imipramin ve BDT kombinasyonu verilen grupta plaseboya göre anlamlı olarak üstün bulunmuştur; anksiyete belirtileri her iki grupta da anlamlı olarak azalmıştır(118). Okul reddi olan anksiyeteli ve depresif 13 erkek, 11 kız çocuk ve ergenle yapılan bir çalışmada bir gruba imipramin (275 mg/güne kadar), diğer gruba alprazolam (4 mg/güne kadar), son gruba plasebonun verildiği 8 haftalık çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada tedaviye yanıt açısından gruplar arası hiçbir fark bulunmamıştır(119).

Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri (SSGİ) çocuk ve ergenlerde gastrointestinal sistem yan etkileri, baş ağrısı, motor aktivitenin ve anksiyetenin artması, uykusuzluk, iritabilite gibi geçici yan etkiler yapabilir, genellikle iyi tolere edilirler(1,113,117). SSGİ'leri ayrıca hiponatremi, ortostatik hipotansiyon, seksüel disfonksiyon gibi yan etkiler de yapabilir(120–122). Daha nadir olarak disinhibisyon, bipolar kayma gibi yan etkileri vardır(113,123); bu sebeple çocuk ve ergenlere SSGİ başlamadan önce ailede bipolar öyküsü sorgulanmalıdır(1). SSGİ'lerin ciddi yan etkilerinden biri de serotonin sendromudur(124). Serotonin sendromu nadir görülür; en sık görülen klinik özellikleri mental durumdaki değişiklikler, huzursuzluk, miyoklonus, hiperrefleksi, terleme ve titremedir(124).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda BDT en geniş kanıt tabanına sahip psikososyal müdahaledir(116,125). Yapılan çalışmalarda anksiyete bozukluğunda BDT'nin de ilaç tedavisi

kadar etkili olduğu ve ilaç tedavisi ile BDT'yi birleştirmenin tek başına bir tedaviden daha etkili olduğunu öne sürer(116). Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Akademisi anksiyete uygulama parametresi gençlerde hafif ile orta dereceli anksiyete bozukluğu için birinci basamak tedavi olarak BDT'nin önemini vurgulamaktadır(1). Buna ek olarak bazı çocuklar ilaçların yan etkilerini tolere edemeyebilir veya ilaç başlamak konusunda isteksiz olabilirler, bu vakalarda da psikososyal müdahale olarak BDT düşünülebilir. Çocuk ve ergenlerde anksiyete bozukluğunda BDT; zaman sınırlı bir terapidir ve psikoeğitim, nefes egzersizleri, gevşeme egzersizleri, bilişsel yeniden yapılandırma, problem çözme, aşamalı yüzleştirme ve nüks önleme dahil olmak üzere bir dizi müdahale stratejisi kullanır(125,126). Ancak 7 yaş altında BDT'nin etkinliği konusunda yeterli sayıda araştırma yoktur(112). Ebeveynlerde de anksiyete bozukluğu varsa ailenin de dahil olduğu BDT çalışmaları bireysel BDT'ye göre daha üstün bulunmuştur ve tedavi kazanımları uzun süre boyunca korunmuştur(127). Ebeveynlerin kendi anksiyeteleri, aşırı korumacı ebeveynlik şekilleri, güvensiz bağlanma stilleri çocukların anksiyeteleri üzerinde bir risk oluşturabilir(1) ve ebeveynler çocukların güvence davranışı, kaçma, kaçınma davranışlarını pekiştirerek anksiyetelerini sürdürebilirler. Bu sebeple ebeveyn eğitiminin çocuk odaklı BDT'ye dahil edilmesi tedavi yanıtını artırmaktadır(128).

Psikodinamik terapinin çocuk ve ergenlerde anksiyete bozukluklarında etkili olduğuna dair birkaç çalışma yapılmıştır(129–132). 17'si seperasyon anksiyeteli olan 58 ie atım bozukluğuna sahip çocuklarla yapılan bir çalışmada vakalar haftada 2 kere yapılan görüşmelerle 2 yıl takip edilmiş ve psikodinamik yaklaşımlı terapinin ie atım bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde etkili olduğu gözlenmiştir(129). Bir başka çalışma 14 seperasyon anksiyeteli çocuk ve 10 kişilik kontrol grubuyla yapılmış olup seperasyon anksiyeteli çocuklara 2 yıl boyunca psikodinamik terapi yapılmış ve takip edilmiştir. Terapi sonunda bu çocukların kontrol grubuna göre genel işlevsellikte daha az bozuldukları, semptomatik davranışları daha az sergiledikleri gözlenmiştir(130). Psikodinamik terapinin çocuk ve ergen anksiyete bozukluğunda etkili olduğuna dair daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır(1).

Seperasyon anksiyeteli çocuk ve ergenlerin ailelerinde de anksiyetenin daha fazla olduğu(55), ebeveynlerin aşırı eleştirel(84), daha fazla kontrolcü, daha az kabullenici(85) oldukları düşünöldüğünde aile terapisi almaları faydalı olacaktır; ancak aile terapisi için bu grupta daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır(1).

Seperasyon anksiyetesi okul reddi ile görüldüğünde okula gitmek istemeyebilir, okula gittiği günlerde karın ağrısı, baş ağrısı gibi somatik belirtiler nedeniyle okuldan çıkmak isteyebilir. Bu durumda okulla iletişime geçmek, sınıf öğretmenini çocuğun kaygıları hakkında bilgilendirmek, çocuğa kaygısıyla başa çıkabileceği yöntemler öğretmek işe yarayabilir(1).

Çocuk ve ergenlerde anksiyete bozukluğu gelecekte neden olabildiği psikiyatrik hastalıklar nedeniyle erkenden tedavi edilmeli ve önlenmelidir(35). Ancak anksiyete bozukluklarının gelişimini önlemeye dair çok az çalışma mevcuttur. Davranışsal inhibisyon gösteren okul öncesi yaşta olan 146 çocukla yapılan bir çalışmada ebeveynlere anksiyete önleme programı sunulmuştur ve sonuçları 11 yıl takip edilmiştir. Kızlarda ergenlikte anlamlı olarak daha az anksiyete bozukluğu saptanmıştır, erkeklerde anlamlı bir farklılık olmamıştır(133).

4.2 Bağlanma

4.2.1 Tanım ve Tarihçe

Bağlanma kişinin özellikle stres altındayken belirli bir figüre yakınlık arama ihtiyacı ve bu yakınlığı koruma ihtiyacı ile karakterize güçlü duygusal bağ veya bebeğin bakımvereniyle kurduğu güçlü duygusal bağ olarak tanımlanmaktadır(134,135). Bağlanma kuramı John Bowlby tarafından 1950’lerde ilk defa oluşturulmuştur ve Bowlby ebeveynlerinden ayrılmış, hastaneye veya kuruma yerleştirilmiş çocukları inceleyerek kuramını oluşturmuştur(136). Daha sonra WHO tarafından Bowlby’ye savaş sonrası Avrupa’da evsiz kalan çocukların ruh sağlığı konusunda bir rapor yazılması istenmiştir, bu rapor 1951 yılında “Anne bakımı ve ruh sağlığı” adında yayınlanmıştır ve bağlanma kuramının daha geniş alanlara yayılmasını sağlamıştır(137). Ardından 1953’te Bowlby’nin bağlanma kuramı hakkındaki ilk makalesi yazılmıştır; 1958’de ise “bağlanma” terimi ilk defa literatürde yerini almıştır(136). Daha sonraları Bowlby kuramını daha da geliştirerek 1969, 1973, 1980 yıllarında Bowlby’nin üçlemesi olarak bilinen “Bağlanma ve Kayıp (Attachment and Loss) 1-Bağlanma (Attachment), 2-Ayrılık (Separation), 3-Kayıp, üzüntü, depresyon (Loss, Sadness, Depression)” kitaplarını yayınlamıştır(138–140).

Bowlby 2 tür içsel çalışma modeli tanımlamıştır(139). Bu içsel çalışma modeline bağlanma figürünün; genel olarak destek ve koruma çağrılarına yanıt veren türden bir kişi olup olmadığı; benliğin ise, bağlanma figürünün yararlı bir şekilde yanıt vereceği türden bir kişi olarak

algılanıp algılanmadığıyla ilgili inançları içerir(139). Bowlby'nin kuramı sonrasında varmış olduğu ana sonuç zihinsel olarak sağlıklı büyümek için bebek veya küçük çocuğun, bakımverenle doyum sağlayıcı sıcak, samimi ve sürekli olan bir ilişki yaşaması gerektiği olmuştur(137) ve Bowlby bir bebeğin, annesinin varlığında çevreyi keşfetmeye ve diğer insanlarla yakın ilişkiler kurmaya ilgi duyduğunu fark etmiştir, bebek bunu yaparken anneyi güvenli üs olarak görmektedir(141). Bu sebeple güvenli bağlanan bebekler çevresiyle etkileşimde daha istekli ve zorluklarla daha başedebilir olurlar(134).

Bowlby'nin bağlanma kuramına göre;

1-Bir kişi, bağlanma figürünün kendisine her istediği zaman ulaşabileceğinden emin olduğunda yoğun veya kronik korkuya daha az eğilimlidir(139).

2- Bağlanma figürünün varlığına duyulan güvenin bebeklik, çocukluk ve ergenlik yıllarında yavaş yavaş oluştuğunu ve geri kalan yıllar boyunca büyük çoğunlukla bağlanma biçiminin değişmeden kalma eğilimindedir(139).

3-Bireylerin bebeklik, çocukluk yıllarındaki geliştirdikleri bağlanma şeklinin erişilebilirliği ilişkin çeşitli beklentilerin, bu bireylerin gerçekte sahip oldukları bağlanma biçiminin benzer derecede doğru yansımalarıdır(139).

Mary Ainsworth ilerleyen yıllarda Bowlby'nin bağlanma kuramını çeşitli deneyler yaparak zenginleştirmiştir(136). Ainsworth ilk olarak yapmış olduğu Baltimore çalışmasında anne bebek etkileşimini gözlemlemek için yapılandırılmış yabancı durum testini kullanmıştır(142,143). Yabancı durum testi 8 bölümden oluşmaktadır. 1-3. bölümlerde çocuk yabancı bir ortam (oyun odası) ve bir yabancıyla karşılaşır; 4. bölümde bakımveren odadan çıkar, yabancıyla odada kalır; 5. bölümde bakımveren odaya döner, yabancı odadan ayrılır; 6. bölümde bakımveren odadan ayrılır, çocuk odada yalnız kalır; 7. bölümde yabancı odaya geri döner; 8. bölümde de bakımveren odaya döner(144). Yabancı durum testinde bebeğin bakımverenden ayrılması, yabancı bir ortamın, bir yabancının olması çocuğu strese sokar; bağlanma davranışını pekiştirirerek daha kolay gözlenebilmesine neden olur(144). Bakımverenin tekrar odaya girdiğinde bebeğin bakıcıya davranışları; yaklaşması, temas kurmaya çalışması veya temastan kaçınmaya çalışması, bakımverene karşı öfkeli olması veya kafası karışık davranması bağlanmayı sınıflandırmak için belirleyicidir(144). Ainsworth bebeklerin yabancı durum testinde bakımverenden ayrılmaya ve bakımverenle yeniden birleşmeye verdikleri tepkileri esas alarak

güvenli, kaygılı-ambivalan ve kaygılı-kaçıngan bağlanma biçimlerini tanımlamıştır(145). Hazan ve Shaver, Ainsworth'ün 3 farklı bağlanma biçiminin ilerleyen yıllara kadar sürdüğünü; erişkin dönemde romantik ilişkilerde de bulunduğunu saptamıştır(141). Bartholomew ve Horowitz ise Bowlby'nin bağlanma kuramını esas alarak erişkinlerde bağlanma biçimlerini açıklayan kendi kuramlarını geliştirmiştir, “Dörtlü bağlanma modeli”ni oluşturmuşlardır(146).

4.2.2 Bağlanmanın Gelişimi

Bağlanmanın gelişimi gebeliğin erken dönemlerinde başlar(147). Bakımverene bağlanmanın gelişimi 4 aşamada gerçekleşir.

Doğum-10 hafta arası: bebeğin davranışlarının çoğu reflekstir. Bebek farklı kişilerle temasa geçer ve onlar tarafından rahatlatılabilir(148).

10 hafta- 6 ay arası: bebekler kaba motor becerileri üzerinde daha fazla kontrol sahibi olurlar. Ağlama, sarılma gibi bağlanma davranışlarını bakımverene yönlendirebilirler. Bakımverenin fiziksel özelliklerini ayırt edebilirler(148).

6 ay-30 ay arası: bu evrede ayrılma ve yabancı kaygısı görülür(138). Bakımverenle güçlü bir bağ bu evrede oluşur. Bebekler bu evde emekler, yürüyebilir; bu da rahatlatılmaya ihtiyaç duyduklarında bakımverenle daha rahat temas kurmalarını sağlar. Böylece bağlanma davranışlarını daha aktif bir şekilde bakımverene iletebilir, bakımverenlerinden ihtiyaç giderici yanıtlar alabilir, güçlü, tutarlı, karşılıklı bir bağlanma ilişkisi kurabilirler, anneyi güvenli üs olarak kullanabilir(138,148). Bu bağlanma aşaması önemlidir; çünkü bu bağlanma ömür boyu sürecektir(148).

30 ay ve sonrası: bu dönemde bebekler artık daha sosyal ve günlük yaşamdaki ayrılıklar ve birleşmelerle başedebilir hale gelirler. Artık bakımverenlerinin birkaç saat sonra geri döneceğini anlarlar ve daha küçük bebeğin yaşadığı stresi yaşamazlar(148).

4.2.3 Bağlanma Biçimleri

Bebeklerin, yapılandırılmış yabancı durum testinde bakımverenden ayrılmaya ve bakımverenle yeniden birleşmeye verdikleri tepkilere dayanarak, Ainsworth güvenli, kaygılı-ambivalan ve kaygılı-kaçınan bağlanma olmak üzere üç farklı bağlanma biçimi tanımlamıştır(145).

Güvenli bağlanan bebekler bakımverenden ayrıldıktan sonra bakımverenlerinin dönüşünü memnuniyetle karşılarlar, bakımverenleriyle yakınlık kurarlar ve bakımverenle kolayca rahatlarlar(145). Güvenli bağlanma gösteren çocuklar, bakımverenlerinin ihtiyaçlarını karşılamak için müsait, duyarlı ve yardımcı olacağından emindirler; bu güvenceyle çevreyi keşiflerinde kendilerini daha cesur ve baş edebilir hissederler(134,145). Bu bağlanma biçiminin gelişimi için bakımverenin kolaylıkla ulaşılabilir olması, çocuğunun tepkilerine duyarlı olması, çocuğa gelişimi için koruma, rahatlık veya yardım istediğinde sevgiyle karşılık vermesi gerekir(134,145).

Kaygılı-kaçınan bağlanma gösteren bebekler, bakımverenleriyle yeniden bir araya geldiklerinde bakımverenle ilgilenmez, yakınlıktan veya etkileşimden kaçınırlar, bakımverenle rahatlama ihtiyacı duymazlar(145). Kaygılı-kaçınan bağlanma gösteren çocuklar ihtiyaçlarını karşılamak için bakımverenlerini aradıklarında kendilerine yardımcı olacaklarına dair bakımverenlerine güven duymazlar; aksine, bakımverenleri tarafından reddedilmeyi beklerler, başkalarının sevgisi ve desteğine ihtiyaç duymadan hayatlarını sürdürmeye çalışırlar(134,145). Bu bağlanma biçimi; çocukların, bakımverenlerine rahatlık, koruma, yardım istekleri için yaklaştıklarında bakımverenlerinin sürekli olarak çocuğu reddetmesinin sonucu olarak oluşur(134,145).

Kaygılı-ambivalan bağlanma gösteren bebekler, bakımverenlerine karşı ambivalan davranış, bakımverenden ayrılınca aşırı ağlama ve tekrar bir araya geldiklerinde bakımveren tarafından kolay rahatlayamama tepkileri gösterirler(145). Kaygılı-ambivalan bağlanma gösteren çocuklar koruma, bakım, sevgi ihtiyacı duyduğunda bakımverenin uygun, duyarlı, ihtiyaçlarına yardımcı olup olmayacağından emin olmazlar(145). Bu belirsiz durum nedeniyle çocuk her zaman ayrılık kaygısına yatkındır, çevreyi keşfetme konusunda da kaygılıdır(134,145). Bu

bağlanma biçimi bakımverenin tutarsız tutumu; bazı durumlarda müsait ve yardımcı olması; ancak bazı durumlarda yardımcı olmaması; terk etme tehditleri kullanılması, ayrılıklar durumlarında oluşur(134,145).

Yapılan çalışmalarda bebeklikte bakımverene karşı oluşan bağlanma biçimlerinin aynı şekilde uzun yıllar devam ettiği gösterilmiştir(149,150). 3 bağlanma biçimine ek olarak dezorganize bağlanma da daha sonraları tanımlanmıştır(144). Hazan ve Shaver, Ainsworth' ün 3 farklı bağlanma biçiminin erişkin romantik ilişkilerinde de sürdüğünü ve bağlanma biçimlerinin %56'sının güvenli bağlanma, %25'inin kaygılı-kaçınan, %19'unun kaygılı-ambivalan bağlanma özelliği gösterdiğini, erişkin romantik ilişkilerinde en çok güvenli bağlanma biçiminin olduğunu bulmuşlardır(141). Bartholomew ve Horowitz erişkinlerde bağlanma biçimlerini kendi oluşturdukları "Dörtlü bağlanma modeli" ile açıklamışlardır(146). Bu bağlanma modelinde Bowlby'nin kendi ve başkaları ile ilişkili olan 2 tür içsel modelinin olumlu ve olumsuz 2 çeşit kombinasyonu ile güvenli, saplantılı, kayıtsız ve korkulu olmak üzere 4 bağlanma modeli sunulmaktadır(146).

Güvenli bağlanma modelinde kendiyle ilgili değerlilik duygusu ve diğer insanların genel olarak kendisini kabul ettiği ve karşılık verdiği beklentisi vardır(146). Bu bağlanma modeli Hazan ve Shaver'ın güvenli bağlanma biçimine benzemektedir(141).

Saplantılı bağlanma modelinde kendiyle ilgili değersizlik duygusu ve başkalarının kendisini olumlu bir değerlendirmesi beklentisi vardır ve bu özelliklerin birleşimi, kişinin değerli hissetmek için başkalarının kabulünü kazanmayı, kendini kabul ettirme çabasına yol açar(146). Bu model Hazan ve Shaver'ın kaygılı-ambivalan bağlanma biçimine benzemektedir(141).

Korkulu bağlanma modelinde kişide kendiyle ilgili de bir değersizlik duygusu ve diğerlerinin güvenilmez ve kendisini reddedici olacağı beklentisi vardır ve bu bağlanma biçiminde olan kişiler reddedilmemek için başkalarıyla yakın ilişkiden kaçınarak yaşarlar; bu şekilde kendilerini korumayı amaçlarlar(146). Bu model Hazan ve Shaver'ın kaygılı-kaçınan bağlanma biçimine benzemektedir(141).

Kayıtsız bağlanma modelinde ise kendiyle ilgili sevgiye değer olma duygusu ve diğer insanlara karşı olumsuz bir eğilim vardır ve bu bağlanma biçimi olan insanlar, yakın ilişkilerden

kaçınırlar, bağımsızlık ve dokunulmazlık duygusunu sürdürürler; bu şekilde kendilerini diğer insanlara karşı hayal kırıklığına karşı koruduklarını düşünürler(146).

4.2.4 Bağlanmanın Nörobiyolojisi

Bağlanma; nörobiyolojik olarak insanlarda amigdala, oksitosin üreten hipotalamus ve striatumdan (striatuma uzanan ventral tegmental alan (VTA) ve ondan projeksiyonlar alan ventral pallidum dahil olmak üzere) oluşan limbik devrenin aktivite olmasıyla ve limbik sistem ile kortikal yapılar arasında projeksiyonlar aracılığıyla meydana gelir(151,152).

İnsanlarda bağlanmayla ilgili yapılan çalışmalar, sosyal ipuçlarına yanıt olarak oksitosin ve dopamin arasında sıkı bağlantılar olduğunu; oksitosin ve dopaminin insanlarda bağlanma için gerekli hormonlar olduğunu göstermektedir(151,152). Anne-bebek etkileşiminde uyaranlara yanıt olarak oksitosin ve dopamin açısından zengin beyin bölgeleri olan sol nukleus akumbens ve amigdalanın birlikte aktive olmaları(153), romantik bağlanma ve anne-bebek bağlanması sırasında bakılan periferik oksitosinin eş zamanlı artışı(153,154), oksitosin uygulamasını takiben romantik partnere karşı VTA ve nukleus akumbens gibi dopaminden zengin beyin ödül sistemlerinin artan yanıtı gözlenmiştir(154).

Bağlanmanın nörobiyolojisinin bir diğer önemli özelliği, hem dopamin hem de oksitosinin nöral plastisitedeki rolleri için kritik olan zaman duyarlılığı/ pulsatilitesidir; bu özellik insan bağlanmasının iki temel özelliği olan seçici ve kalıcı olması için gerekli olan nöral plastisiteyi sağlar(151). Fazık dopamin striatal nöronlar genel bir ödülü kodlarken, bu nöronlar sosyal ödülü de kodlamaktadır(155,156). Oksitosin sosyal uyaranların belirginliğini artırır(157). Bu durum da tekrarlanan ve öngörülebilir olan sosyal bağlanma deneyimlerinin striatal dopamin nöronları için özellikle göze çarpan hedefler haline gelmesini sağlar(151). Oksitosin ve dopaminin striatumdaki entegrasyonu, sosyal senkronizasyon deneyimini geliştirir; bağlanma için ödüllendirici ve tekrarlayan, dopaminden motivasyon sağlayan koordineli anların döngülerine yol açar; bu işleyiş şekli etkinleştirildiğinde tekrarlanan ritmik patlamaları serbest bırakan, hazır bağlanma deneyimleri tarafından tetiklenen, oto-düzenli, ileri beslemeli salıvermeye yol açar(151). Dopamin nöronlarının pulsatil salınımı insanlarda bağlanmanın tekrarlanan sosyal

kalıplara aşinalık üzerine kurulu biyodavranışsal senkronizasyon deneyiminden ödül almasını sağlar(151).

Bağlanmayla ilgili yapılan görüntüleme çalışmalarının çoğunda striatal aktivite saptanmıştır; striatal aktivite yapılan çalışmalarda hem anterior singulat korteks (ACC), medial prefrontal korteks (mPFC) ve orbitofrontal korteks (OFC) gibi kortikal yapılar, hem amigdala ve hipotalamus gibi subkortikal yapılar, hem zihinselleştirmeyi destekleyen üst temporal sulkus (STS) ve temporoparietal bileşke (TPJ), hem de anterior insula (AI), inferior parietal lobül (IPL), inferior frontal girus (IFG) gibi yapılarla ve ek motor alanı (SMA)yla birleşir(151).

Bağlanmayla ilişkili olan striatum (nukleus akumbens, kaudat nukleus, putamen), amigdala, VTA, OFC, ventromedial prefrontal korteks (vmPFC) ve ACC gibi yapılar dopamin ve oksitosin açısından zengin yolları kullanan ödül motivasyon sisteminde yer alan(158,159), uzun süreli teması sürdürme, sosyal oryantasyon, arayış gibi bağlanma ile ilgili motivasyonel davranışları desteklemektedir(160,161). Hipokampal ve amigdala-striatal projeksiyonlar ve korteksten striatuma uzanan projeksiyonların varlığı, striatumun bağlanmayı sağlayan duygusal-motivasyonel bilgileri işlemek için merkezi bir giriş portu işlevi görmesini sağlar(151). Striatum ve striatumun hem frontal korteksten hem de amigdaladan(159,162,163) projeksiyonları, bağlanmayla ilgili ipuçlarının saptanmasında, uyaranların duygusal özelliklerini kodlayarak eylemi yönlendirmeyi, bağlanmayla ilgili ipuçlarının değerliklerinin değerlendirilmesini sağlar(164–166). Striatum içinde bağlanmanın stabilizasyonu ile ilişkili ventralden (nukleus akumbens) dorsal striatuma (kaudat nukleus) bir kayma vardır(14); ödülle ilgili dürtü ve yenilik arayışından aşinalık işleme ve öngörülebilirliğe geçişi yansıtır(167). Anneyle olan bağ, bebek güvenliği için uyanık olmayı gerektirir, romantik bağlanma güvenlik ve tehlike belirtilerine karşı yüksek duygusallık ve iç algısal duyarlılığı içerir(151); amigdala bu güvenliği sağlayarak anne bebek bağlanması ve romantik bağlanmada önemli bir rol oynar(168,169). vmPFC, OFC ve ACC'nin frontostriatal bağlantıları, bağlanmanın sürdürülmesi için gerekli olan ödül, tutku, yakınlık arayışı, motivasyonu, güveni, empatiyi sağlar(151). vmPFC, limbik bölgeler üzerinde kontrol uygulayarak güvenli ortamlarda ve uzun süreli bağlanmalarda kaygıyı-kaçınmayı azaltır(170). OFC anlık ödüllere karşı uzun vadeli bağlanma hedeflerine öncelik verilmesini sağlayarak ödülleri arasından seçim yapılmasını sağlar(171). STS ve TPJ ise zihinselleştirme sisteminin merkezi bölgeleridir ve zihinselleştirme süreçleri; bağlanma figürünün amaçlarını ve

güdülerini anlama, bireyin çoklu bakış açılarını fark etme, kendi değerlerini akılda tutma becerilerini sağlayarak bağlanmayı destekler(172,173).

Hipotalamus, adrenal bezler tarafından kortizol üretmek için HPA eksenini boyunca işlev görür(174). Kortizol merkezi sinir sisteminde iki yönlü bir etkiye sahiptir; yüksek dozlarda büyük ölçüde nörotoksiktir ve nöronal bağlantıları engeller; düşük kortizol seviyeleri ise, nöroplastisite yoluyla nöronal gelişimi ve büyümeyi indükler(175,176). Oksitosin ve sosyal etkileşimin kortizol düzeylerini düşürdüğü, beyin gelişimi ve nöroplastisite üzerinde önemli bir etkisi olduğu gösterilmiştir(20). Kortizol oksitosin dengesi negatif geri besleme mekanizmasıyla sağlanmakta olup kortizol plazma oksitosin seviyesini artırır, stres; önce kortizolü, daha sonra oksitosini artırır ve ardından oksitosinin kortizolü azaltması şeklinde çalışır(174). Güvenli bağlanan bireylerde strese tepki olarak oksitosin seviyeleri yükselir; ancak güvensiz bağlanan bireylerin bu engelleyici sürece sahip olmaması ve stres tepkisinin daha yüksek seviyelere çıkması mümkündür; güvensiz bağlanan bireyler aynı zamanda sevdikleriyle etkileşime daha düşük oksitosin yanıtı verebilirler(177).

4.2.4.1 Oksitosin

Oksitosin 9 aminoasitten oluşan hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerde magnosellüler nöronlarında üretilen nöropeptid yapıda kısa yarı ömürlü bir hormondur(178,179). Hipotalamustan arka hipofize aksonal ileti aracılığıyla gelir ve periferik dolaşıma salınır(180). Ayrıca merkezi olarak paraventriküler çekirdekten kaynaklanan oksitosin nöronları amigdala, hipokampus, nükleus akumbens ve VTA dahil olmak üzere ekstrapotalamik bölgelere projeksiyonlar gönderir(181).

Oksitosin'in vücudumuzda birçok rolü vardır. Periferik olarak etkileri: doğum esnasında uterusu kasar, laktasyon sırasında meme bezlerinden süt salgılatır, üreme sisteminde rol oynar(182). Merkezi etkileri olarak da oksitosin prososyal bir hormondur; anne-çocuk bağlanmasında, eşler arası bağlanmada, güven ilişkisinde, sosyal ipuçlarına daha fazla dikkat gösterilmesinde, sosyal bilgilerin bilişsel olarak işlenmesinin artmasında ve sosyal katılım davranışının artmasında önemli bir rolü vardır(21,151,180). Aynı zamanda oksitosin sosyal strese maruz kalmayı takiben kortizol düzeylerini düşürür, beyin gelişimi ve nöroplastisite üzerinde önemli etkileri bulunur(20), duygusal yüzlerle uyarımı takiben artan amigdala

aktivitesini modüle eder(183). Aynı zamanda sosyal olarak salınan oksitosinin sempatik aktiviteyi azalttığı, parasempatik aktiviteyi artırdığı saptanmıştır(16).

Çalışmalarda oksitosin düzeyleri farklı vücut sıvılarında bakılmıştır(184). Plazma oksitosin düzeylerinin BOS oksitosin düzeylerini anlamlı ve pozitif olarak korele olduğu gösterilmiştir(22). Merkezi ve periferik oksitosin düzeylerinin yaşla değişip değişmediği tartışmalı bir konudur(185); yapılan bir çalışmada yaşlılarda paraventriküler çekirdeklerde oksitosinerjik hücre sayısında azalma bulunmuştur, yaşlanınca oksitosinin azalacağı düşünülmüştür(186); bir diğer çalışmada yaşlılarda paraventriküler çekirdeklerde oksitosinerjik hücre sayısında değişme saptanmamıştır, oksitosin düzeyinin yaşla aynı kalacağı düşünülmüştür(187). Aynı zamanda oksitosin düzeyleri menstruel siklusun erken-midfoliküler evresinde daha düşüktür(188), erken foliküler fazdan ovulasyona kadar olan süreçte oksitosin düzeylerinde önemli bir artış, ovulasyondan orta luteal faza kadar olan dönemde önemli bir düşüş saptanmıştır; erken foliküler evre ile orta luteal faz arasında anlamlı fark saptanmamıştır(189). Oksitosin düzeylerini etkileyen bir başka durum da gıda alımıdır(188). Yemekten sonra bakılan oksitosin değerleri açlık haline göre daha düşük saptanmıştır(188). Literatürde fluoksetinin de oksitosin düzeyini etkileyebildiğine dair çalışmalar bulunmaktadır. İnsanlarda oksitosin düzeyini etkilediğine dair sadece bir çalışmaya rastlanmıştır; bu çalışmada 18-45 yaş arası major depresif bozukluğu olan 23 kadın hastaya fluoksetin veya sitalopram verilmiştir, 1 ay boyunca ilaç kullanmaları istenmiştir, daha sonra fluoksetin verilen grupta oksitosin seviyeleri anlamlı olarak azalmıştır(190). Yapılan iki hayvan çalışmasında fluoksetinin oksitosin düzeylerini etkilemediği(191,192); yapılan başka bir hayvan çalışmasında dorsal vagal komplekste fluoksetinin oksitosini artırdığı(193); bir diğer çalışmada fluoksetinin oksitosin salınımında gecikmeye yol açtığı(194); bir başka çalışmada da benzer şekilde fluoksetinin oksitosin salınım eğrisini sağa kaydıracağı gösterilmiştir(195). Oksitosinin zamanla değişimini inceleyen çalışmalardan birinde plazma oksitosin seviyelerinin 6 ay boyunca stabil seyrettiği saptanmıştır(23). Başka bir çalışmada da gebelik ve postpartum dönemlerinde 3 kere değerlendirilen oksitosin düzeylerinin stabil kaldığı gözlenmiştir(74).

Şimdiye kadar oksitosinle ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Oksitosinin bağlanma üzerindeki rolü ve güvensiz bağlanmanın anksiyete bozukluğunun etyolojisinde yer aldığı düşünüldüğünde burada plazma oksitosin düzeyi ve anksiyete bozuklukları ile ilgili çalışmalar

incelenmiştir. 473 yetişkinle yapılan bir çalışmada genel kaygı puanları, oksitosin seviyesi daha yüksek olan erkeklerde anlamlı olarak düşük saptanmıştır, kadınlarda böyle bir farklılık saptanmamıştır; bu durum oksitosinin anksiyolitik etkilerini erkeklerde desteklemiştir; kadınlarda daha yüksek oksitosin bağlanma kaygısıyla ilişkili bulunmuştur(23). Güvensiz bağlanma gösteren 26 erkekle yapılan çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada bir gruba intranazal oksitosin diğer gruba plasebo verilmiştir ve bir bağlanma görevi uygulanmıştır, bağlanma güvenliği intranazal oksitosin verilen grupta anlamlı olarak artmıştır(13). Artmış ortalama periferik oksitosin reaktivitesi (ancak temel oksitosin seviyesi değil), kişilerarası sıkıntılar sonrası artmış kaygı ve azalmış bağışlama seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir(196). Bağlanmanın plazma oksitosin ile durumluluk kaygı arasında negatif bir ilişkiye aracılık ettiği gösterilmiştir(197). Ayaktan tedavi gören ilaçsız 101 psikiyatri hastasını sağlıklı kontrollerle karşılaştıran bir çalışmada plazma oksitosin seviyelerinde hiçbir farklılık görülmediği; oksitosin düzeyi anksiyete ve depresyon semptomlarıyla bağlantılı olmadığı; ancak negatif duygusallık kişilik özelliği ile oksitosin arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır(198). Major depresyonu olan 25 hastada yapılan bir çalışmada anksiyete ve depresyon semptom skorları ile oksitosin düzeyleri arasında anlamlı olarak negatif korelasyon gözlenmiştir(199). Major depresyonu olan 17 hasta ve 17 sağlıklı kontrolle yapılan başka bir çalışmada oksitosin seviyeleri depresyonu olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmış, anksiyete ve depresif semptomlarla ilişkili bulunmuştur(200). 25 sağlıklı kadınla yapılan bir çalışmada üzüntü sırasında gözlenen oksitosin seviyelerinin korunması yakın ilişkilerde daha düşük kaygı ile ilişkili olduğu bulunmuştur(201). 90 yetişkin erkekle yapılan bir çalışmada daha düşük oksitosin konsantrasyonları, daha yüksek erken yaşam stresi, depresif semptomlar ve genel kaygı puanları ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur(202). Emziren 52 anneyle yapılan bir çalışmada daha yüksek anksiyete ve depresyon skorları, beslenme sırasında daha düşük oksitosinle ilişkili saptanmıştır(203). 27 çocuk ve yetişkinle yapılan bir çalışmada hem plazma hem de BOS oksitosin konsantrasyonları, literatürle uyumlu olarak genel kaygı puanlarını anlamlı ve olumsuz bir şekilde etkilemiştir(22). Fibromiyaljili hastalarla yapılan çalışmada oksitosin düzeyleri depresyon ve anksiyete belirtileri ile negatif korelasyon göstermiştir(204). Romantik bir ilişkide olmayan 45 sağlıklı yetişkinle yapılan bir çalışmada oksitosin düzeylerinin depresyonla negatif bir ilişkide olduğu; ancak anksiyete ile bir ilişkide olmadığı saptanmıştır(205). 11-18 yaş arası 50 sağlıklı gençle yapılan bir çalışmada gençlere sosyal stres testi uygulanmış ve başlangıç oksitosini deneyimlenen anksiyete ve güvensizlikle negatif ilişkili bulunmuştur(24).

Oksitosin düzeyi bakılan çalışmaların çoğu genel kaygıya odaklanmıştır, spesifik anksiyete bozukluklarında oksitosin daha az çalışılmıştır(27). Sosyal fobisi olan yetişkin 24 hasta ve 22 sağlıklı kontrolle yapılan bir çalışmada oksitosin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamış; ancak sosyal fobi semptom şiddeti ve sosyal ilişkilerden memnuniyetsizlik anlamlı olarak daha yüksek oksitosin düzeyiyle ilişkilendirilmiştir(206). 39 sosyal fobisi olan kişi ve 28 sağlıklı kontrolle yapılan bir başka çalışmada oksitosin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır(29). Plazma oksitosin düzeyleri aynı zamanda sosyal güvenle ilişkilidir, güveni teşvik eden bir davranışta oksitosin düzeyi artar(207). Premenstrüel Disforik Bozukluk tanılı 18 kadın hasta ile 21 sağlıklı kontrole çift kör, plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada panikojenik bir ajan olan kolesistokininin tetrapeptid verilmiştir, verilen grupta tetiklenen panik belirtisiyle oksitosin yanıtı artmıştır(208). 23 sosyal fobili yetişkin erkeklerle yapılan bir çalışmada yaş ve eğitim yılı kontrol edildikten sonra, daha yüksek oksitosin seviyelerinin daha fazla Liebowitz Sosyal Anksiyete Ölçeği skorlarıyla anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır; bunun nedeni sosyal fobisi olan hastalarda daha yüksek oksitosin salgılanmasının sosyal anksiyete semptomlarını azaltmak için yetersiz bir telafi edici girişim olması olabileceği düşünülmüştür(28).

Seperasyon anksiyetesi ve oksitosin düzeylerini inceleyen az sayıda çalışma vardır; çocuk ve ergenlerde yapılan çalışmaların sayısı daha azdır. 127 gebe kadın üzerinde yapılan bir takip çalışmasında gebelikte ölçülen seperasyon anksiyetesi, depresyon, genel anksiyete skorları ve güvensiz bağlanma stili ile postpartum dönemde düşük oksitosin arasında anlamlı olarak bir ilişki saptanmıştır(31). 18-70 yaş arası psikiyatrik müdahalelere yanıt vermeyen anksiyete ve duygudurum bozukluğu olan hastalar arasından seçilen, klinik olarak anlamlı seperasyon anksiyetesi olan vakalara bağlanma temelli bir psikoterapi uygulanmış, terapi öncesi ve sonrası oksitosin düzeylerine bakılmış; ancak anlamlı bir değişiklik olmamıştır; ancak örneklem grubu oldukça azdır, daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır(32).

7-16 yaş arası anksiyeteli 50 çocukla yapılan bir çalışmada seperasyon anksiyeteli çocuklarda ölçülen tükürük oksitosini diğer anksiyete bozukluklarına göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuş, seperasyon anksiyetesi şiddeti ile oksitosin düzeylerinin ve aile uyumu puanları ile tükürük oksitosin düzeylerinin de negatif ilişkili olduğu saptanmıştır(27). 7-16 yaş arasında 41 anksiyeteli çocukta yapılan başka bir çalışmada seperasyon anksiyeteli çocuklarda diğer

anksiyeteli çocuklara göre anne-çocuk etkileşimi (duygusal iletişim, anne müdahalesi, anne duyarlılığı, çocuk katılımı) sonrası oksitosin yanıtının anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur(33). Ancak şimdiye kadar seperasyon anksiyeteli hastalarda oksitosin düzeyi bakılan çalışmalarda kontrol grubu bulunmamaktadır(27,31-33).



5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1 Yöntem

Araştırma Temmuz 2020- Kasım 2021 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Kliniği'nde yürütülmüştür. Etik kurul izni Ek-1 olarak paylaşılmıştır.

Araştırma vaka-kontrol çalışması olarak tasarlandı. Vaka grubuna çalışmaya katılmayı kabul eden 6-12 yaş arası DSM-5' e göre seperasyon anksiyetesi tanısı alan 30 çocuk ile anneleri dâhil edilmiştir. Kontrol grubuna ise çalışmaya katılmayı kabul eden yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş DSM-5' e göre seperasyon anksiyetesi tanısı almayan 30 çocuk ile anneleri dâhil edilmiştir.

Çalışma grubu için polikliniğimize başvuran olgulardan DSM 5'e göre yapılan tanısal değerlendirmede "Seperasyon Anksiyetesi Bozukluğu" tanısı alan ve SSGİ kullanmayan olgular, olguyu değerlendiren doktorlar tarafından çalışma için tarafımıza yönlendirilmiştir. Olguların tekrardan DSM 5'e göre yapılan tanısal değerlendirmede "Seperasyon Anksiyetesi Bozukluğu" tanısı alıp almadığı teyit edildikten sonra dâhil olma kriterlerini karşılayan ve dışlama ölçütleri bulunmayan olgulara Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu sunularak katılıp katılmayacakları öğrenilmiştir.

Çalışmaya katılmayı kabul eden olguların annelerine iletişim bilgisi verilerek annelerinden menstrüel siklusun erken foliküler evresinde tarafımıza haber vermeleri istenmiş olup geldikleri gün tanısal görüşme için Çocuk ve ergenlerle Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM 5 versiyonu (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) görüşmesi yapılmıştır. ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T' e göre alınan olgulardan Seperasyon anksiyetesi bozukluğu tanısını karşılamayan olgu yoktu. Ardından çocuklara doldurması için Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş (ÇADÖ-Y), Ayrılık kaygısı değerlendirme ölçeği, Yakın ilişkilerde Yaşantılar Envanteri II- Orta Çocukluk Ölçeği verilmiştir, klinisyen eşliğinde doldurulmuştur. Çocukların ölçekleri doldurma süresi ortalama 30 dakikadır, çocuklar sıkılırlarsa her ölçek sonrası 5 dakika ara vermişlerdir. Annelere doldurması için sosyodemografik veri formu, Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Anketi verilmiştir, Hamilton Depresyon, Hamilton Anksiyete Ölçeği görüşmecisi eşliğinde anneler için

doldurulmuştur. Klinisyen hastalık şiddetini değerlendirmek için Klinik Global İzlem Ölçeği doldurmuştur. Daha sonra çalışmaya katılan çocukların annelerinden menstrüel siklusun erken foliküler evresinde ve çocuklardan plazma oksitosin düzeyi için sabah 9.00-10.00 arası aç karnına 5 ile 8 cc arası periferik damardan kan alınmıştır, tüplere kan alınan kişinin ismi ve kanın alınma tarihi yazılmıştır ve bu kanlar santrifüj edilerek saklandıktan sonra Oksitosin plazma düzeylerinin ELISA kitlerinde çalışılabilmesi için laboratuvara ulaştırılmıştır. Çalışma sonunda test sonuçları ailelerle paylaşılmıştır, alınan kan örneklerinin ileriki çalışmalarda da kullanılabilmesi için onam alınmıştır.

Ardından olgular rutin takip ve tedavilerinin düzenlenmesi için mevcut değerlendirildikleri polikliniğe yönlendirilmiştir. Seperasyon Anksiyetesi bozukluğu olan tüm olgulara tedavi kılavuzlarında 1. Seçenek olarak belirtilen fluoksetin başlandığı öğrenilmiştir. Olguların hiçbirine yapılandırılmış bir terapi uygulanmamıştır; sadece ilaç tedavisi ve destekleyici terapi uygulanmıştır. Her ay hasta grubu ve anneleri ile görüşme yapılmış olup görüşmede seperasyon Anksiyetesi şiddeti ve düzelmeleri KGI ile değerlendirilmiştir. 3.ayın sonunda KGI düzelme puanlarından 1,2,3 puan alan olguların tedaviye yanıt verdiği kabul edilmiştir. Hasta grubu 3 ay sonra yeniden aranıp değerlendirmeye çağırılmıştır. 4 çocuk ve annesi takiplerde randevularına gelmeyi bırakmıştır, telefonla ulaşılamamıştır. 3.ayda 26 çocuk ve annesi ile çalışmaya devam edilmiştir. 3.ayda seperasyon anksiyetesi bozukluğu olan bir çocukta kan alınacağı dönemde enfeksiyon olduğu için bu olguda plazma oksitosin düzeyi için periferik venöz kan 1 hafta sonra alınmıştır. Bu ikinci değerlendirmede tüm ölçekler çocuk ve ebeveynleri tarafından yeniden doldurulmuştur ve yeniden aynı şekilde plazma oksitosin düzeyi için çalışmaya katılan çocukların annelerinden menstrüel siklusun erken foliküler evresinde ve çocuklardan sabah 9.00-10.00 arası aç karnına 5 ile 8 cc arası periferik damardan kan alınmıştır, tüplere kan alınan kişinin ismi ve alınma tarihi yazılmıştır ve bu kanlar santrifüj edilerek saklandıktan sonra Oksitosin plazma düzeylerinin ELISA kitlerinde çalışılabilmesi için laboratuvara ulaştırılmıştır.

Olguların fluoksetin dozları 5 mg/gün olarak başlandığı, gerekirse 6. hafta sonunda 10 mg/güne çıkıldığı ve 3 ay sonunda ilaca kısmi yanıt verenlerde dozaj 20 mg/güne çıkarıldığı takip edildiği poliklinikten öğrenilmiştir. Tedaviden sonra olguların 6'sında uyku artışı, karın ağrısı, baş ağrısı gibi spesifik olmayan yan etkiler gözlenmiştir, ilaç dozu değişikliği yapılmamıştır. Olguların sadece 1'inde disinhibisyon gözlenmiştir, ilaç dozu azaltılmış olup tedaviye devam edilmiştir.

Hasta grubu dâhil edilme kriterleri

- ▶ Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak (Çalışmaya katılma konusunda kendisinin ve ebeveyninin yazılı ve sözlü onamının olması)
- ▶ 6-12 yaş aralığında olmak
- ▶ DSM-5'e göre seperasyon anksiyetesi tanısı alıyor olması
- ▶ Hastanın ebeveynlerinden en az biri ile görüşmeye gelmiş olması
- ▶ Ebeveynlerin ölçekleri doldurabilecek entelektüel kapasitede olması
- ▶ Annenin herhangi bir psikotrop ilaç kullanmıyor olması
- ▶ Annenin primer bakım veren olması

Hasta grubu dışlama kriterleri

- ▶ Çalışmaya katılmayı kabul etmemiş olmak (Çalışmaya katılma konusunda kendisinin veya ebeveyninin yazılı veya sözlü onamının olmaması)
- ▶ 6-12 yaş aralığında olmaması
- ▶ Otizm spektrum bozukluğunun eşlik etmesi
- ▶ Mental retardasyonun eşlik etmesi
- ▶ Ebeveynlerin ölçekleri doldurabilecek entelektüel kapasitede olmaması
- ▶ Annenin herhangi bir psikotrop ilaç kullanıyor olması
- ▶ Örneklem alındığında çocuğun ve annenin enfeksiyon geçiriyor olması
- ▶ Annenin gebelik ya da emzirme döneminde olması
- ▶ Çocuğun veya annenin tanı konulmuş metabolik, endokrin (tiroid hastalığı gibi) bir hastalığının olması
- ▶ Annenin en az son 1 aydır oral kontraseptif ilaç kullanıyor veya hormon tedavisi alıyor olması

- ▶ Çocuğun veya annenin tanı konulmuş epilepsi gibi organik beyin bozukluğuna neden olabilecek nörolojik hastalığının olması
- ▶ Sigara dışı madde kullanımı veya bağımlılığı

Kontrol grubu dâhil edilme kriterleri

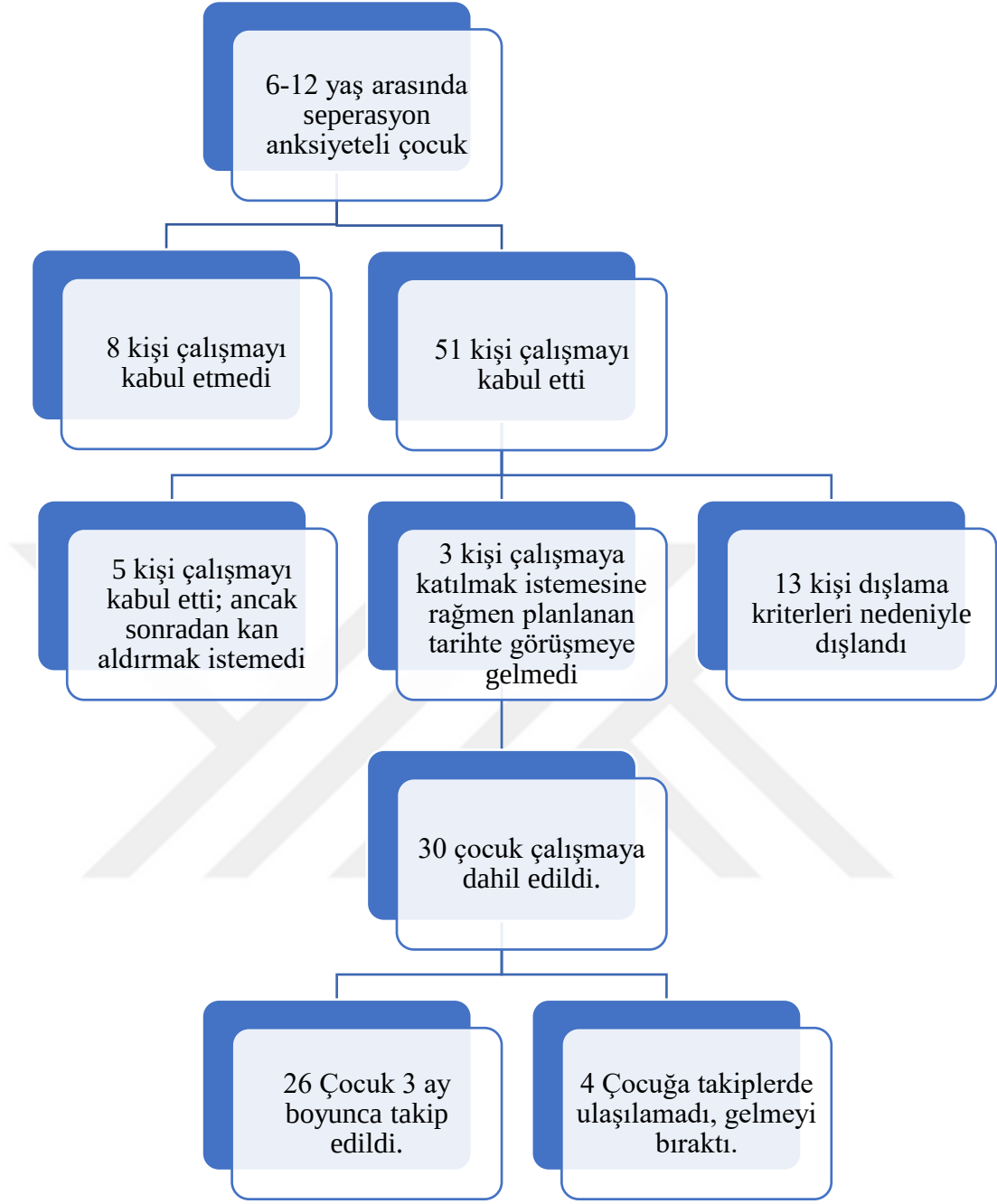
- ▶ Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak (Çalışmaya katılma konusunda kendisinin ve ebeveyninin yazılı ve sözlü onamının olması)
- ▶ 6-12 yaş aralığında olmak
- ▶ Hastanın ebeveynlerinden en az biri ile görüşmeye gelmiş olması
- ▶ DSM-5'e göre seperasyon anksiyete bozukluğu tanısı almıyor olması
- ▶ Ebeveynlerin ölçekleri doldurabilecek entelektüel kapasitede olması
- ▶ Annenin ve çocuğun herhangi bir psikotrop ilaç kullanmıyor olması
- ▶ Annenin primer bakım veren olması

Kontrol grubu dışlama kriterleri

- ▶ Çalışmaya katılmayı kabul etmemiş olmak (Çalışmaya katılma konusunda kendisinin veya ebeveyninin yazılı veya sözlü onamının olmaması)
- ▶ 6-12 yaş aralığında olmaması
- ▶ Otizm spektrum bozukluğunun eşlik etmesi
- ▶ Mental retardasyonun eşlik etmesi
- ▶ Ebeveynlerin ölçekleri doldurabilecek entelektüel kapasitede olmaması
- ▶ Annenin ve çocuğun herhangi bir psikotrop ilaç kullanıyor olması
- ▶ Örneklem alındığında çocuğun ve annenin enfeksiyon geçiriyor olması
- ▶ Annenin gebelik ya da emzirme döneminde olması

- Çocuğun veya annenin metabolik, endokrin (tiroid hastalığı gibi) bir hastalığının olması
- Annenin en az 1 aydır oral kontraseptif ilaç kullanıyor veya hormon tedavisi alıyor olması
- Çocuğun veya annenin epilepsi gibi organik beyin bozukluğuna neden olabilecek nörolojik hastalığının olması
- Sigara dışı madde kullanımı veya bağımlılığı





Şekil 1. Örneklem Seçimi Diyagramı

5.2 Gereçler

5.2.1 Sosyodemografik Veri Formu

Anne-baba yaşı, aile geliri, eğitim seviyesi, adres ve telefon bilgileri, aile tipi, kardeş sayısı, ailede tıbbi ve psikiyatrik hastalık, ailede sigara, alkol, madde kullanımı; çocuğun boy, kilosu, vücut kitle indeksi, yaşı, sınıfı, ders başarısı, psikiyatrik ve tıbbi hastalığı; gebelik sırasında folik asit, ilaç, alkol, sigara, madde kullanımı; doğum zamanı, doğum kilosu, komplikasyonu; istemli, planlı bir gebelik olup olmadığı, daha önce yaşanan düşük, ölü doğum olup olmadığı, gebelik esnasında düşük riski olup olmadığı, gebelikte yaşanan psikososyal bir sorun olup olmadığı; doğum sonrası depresyon, kaygı, doğum sonrası bakımverenin kim olduğu, doğum sonrası ayrılık, hastane yatışı, annenin işte çalışıp çalışmadığı gibi bilgiler sorgulanmıştır.

Çalışmaya alınan tüm olguların sosyodemografik özellikleri Sosyodemografik Veri Formu kullanılarak çalışmaya katılmaya gönüllü çocukların ebeveynleri tarafından doldurulmuştur. Sosyodemografik Veri Formu Ek 2’de verilmiştir.

5.2.2 Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Çizelgesi (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T)

Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Çizelgesi (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children) çocuk ve ergenlerde mevcut, geçmiş ve yaşam boyu tanı durumunu değerlendirmek için yarı yapılandırılmış bir görüşme programıdır⁽²⁰⁹⁾. Kaufman ve arkadaşları Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Çizelgesi’nin “şimdi ve yaşam boyu şekli”ni (ÇDŞG-ŞY) DSM-III ve DSM-4 tanı kriterlerine göre 1997 yılında düzenlenmiştir⁽²¹⁰⁾. DSM-5’in yayınlanmasıyla aynı çizelge DSM-5 tanılarına göre güncellenmiştir. DSM-5 versiyonunun Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Ünal ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılmıştır⁽²¹¹⁾.

ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T ile taranabilen birincil tanımlar; major depresif bozukluk, süreğen depresif bozukluk, mani, hipomani, siklotimi, bipolar bozukluklar, yıkıcı duygudurum düzensizliği bozukluğu, şizoafektif bozukluklar, şizofreni, şizofreniform bozukluk, kısa tepkisel psikoz, panik bozukluk, agorafobi, ayrılık anksiyetesi bozukluğu, basit fobi, sosyal fobi, seçici konuşmazlık, yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, davranım bozukluğu, karşıt olma/karşı gelme bozukluğu, enürezis,

enkoprezis, anoreksiya nervoza, bulimiya nervoza, tıknırcasına yeme bozukluğu, geçici tik bozuklukları, Tourette bozukluğu, kronik motor ya da vokal tik bozukluğu, alkol kötüye kullanımı, madde kötüye kullanımı, travma sonrası stres bozukluğu ve otizm spektrum bozukluklarıdır⁽²¹¹⁾.

Görüşme çizelgesinin ilk bölümünde yapılandırılmamış bir görüşme ile çocuğun ve ailesinin sosyodemografik özellikleri, hastalık yakınması, gelişim öyküsü, sağlık durumu, okul ve akran ilişkileri ile ilgili bilgiler sorgulanır. İkinci bölümde hem geçmiş hem de şu andaki 200'den fazla belirtiyi değerlendiren tarama soruları yer alır; pozitif belirtiler varsa 5 tanı alanında ek puanlama yapılır: Depresif ve bipolar bozukluklar, şizofreni spektrumu ve diğer psikotik bozukluklar, anksiyete, obsesif kompulsif ve travma ilişkili bozukluklar, nörogelişimsel, yıkıcı ve davranım bozuklukları, yeme bozuklukları ve madde kullanımı ile ilişkili bozukluklar. Üçüncü bölüm DSM-5 tanılarını doğrulamak için yapılan değerlendirme ve gözlem sonuçlarından oluşur. Her bir bilgi kaynağından alınan bilgiler doğrultusunda ve klinisyenin gözlemleriyle de birlikte birleştirilerek puanlanır.

Çalışmada psikiyatrik değerlendirme için ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T kullanılmıştır ve görüşme sırasında semptom süresi, sayısı ve semptomların işlevselliği etkilemesi göz önünde bulundurularak çocuk ve aileden alınan bilgiler ve klinisyenin gözlemi ile birleştirilerek tanımlar var, yok şeklinde kodlanmıştır.

5.2.3 Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş (ÇADÖ-Y)

Çocuk ve ergenlerde DSM-4 kriterlerine göre depresyon ve anksiyete belirtilerini ölçmek için Chorpita ve arkadaşları tarafından 2005 yılında geliştirilmiştir⁽²¹²⁾ ve Görmez ve arkadaşları tarafından 2017 yılında Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır⁽²¹³⁾.

Ölçek 8-17 yaş arası anksiyete ve depresyon belirtilerini ölçmek için çocuk ve ergenlere uygulanabilir. 47 maddeden oluşan 4'lü likert tipinde (0= asla doğru değil, 1= bazen doğru ve 2= sık sık doğru, 3= her zaman doğru) olan bir ölçektir. Ölçek 0-141 arasında puanlanmaktadır. Seperasyon anksiyetesi bozukluğu (7 öge), sosyal fobi (9 öge), yaygın anksiyete bozukluğu (6 öge), panik bozukluk (9 öge), obsesif kompulsif bozukluk (6 öge) ve majör depresif bozukluk (10 öge) olmak üzere alt ölçeklerden oluşmaktadır. Alt ölçeklerin ham puanı hesaplanarak karşılık geldiği T-puanı ile değerlendirilir. T-puanının 65 ve üstünde olması klinik olarak anlamlı

bir bozukluk olduğu kabul edilir. Türkçe uyarlamasında yaygın anksiyete bozukluğu için kesme puanı 7,5 olarak bulunurken seperasyon anksiyetesi bozukluğu için bu puan 5,5 olarak ve sosyal fobi için 9,5 puan, panik bozukluk için 6,5 puan, major depresyon için 11,5 puan, obsesif kompulsif bozukluk için 7,5 puan olarak hesaplanmıştır⁽²¹³⁾. Türkçe uyarlamasında iç tutarlılık katsayısı 0,95 olarak ve alt boyutlar için 0,75-0,86 arasında hesaplanmıştır⁽²¹³⁾. Çocuklarda anksiyete ve depresyon ölçeği-yenilenmiş ölçeği Ek-4'te verilmiştir.

5.2.4 Ayrılık Kaygısı Değerlendirme Ölçeği- Çocuk Formu (AKDÖ-ÇF)

Ayrılık Kaygısı Değerlendirme Ölçeği'ni ilk olarak Hahn ve arkadaşları 2003 yılında geliştirmiştir, daha sonra 2005 yılında Eisen ve Schaefer ebeveyn formunu geliştirmişlerdir⁽²¹⁴⁾. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışmasını Teze ve Arslan 2016 yılında yapmıştır⁽²¹⁵⁾. Ayrılık Kaygısı Değerlendirme Ölçeği'nin ebeveyn ve çocuk formu bulunmaktadır, çalışmada çocuk formu kullanılmıştır.

Ölçek 6-10 yaş arası çocuklarda ayrılık kaygısı belirtilerini saptamak için geliştirilmiştir. 14 maddeden oluşan 4'lü likert tipi olan 1-hiçbir zaman, 2-bazen, 3-sık sık ve 4-her zaman şeklinde puanlanan bir ölçektir. Ölçekte en düşük puan 14, en yüksek puan 56'dır. Ölçekten alınan puan arttıkça ayrılık anksiyetesinin arttığı söylenmektedir. Ölçeğin yalnız kalma korkusu (6 madde) ve terk edilme korkusu (8 madde) olmak üzere 2 alt boyutu bulunmaktadır.

Ayrılık Kaygısı Değerlendirme Ölçeği-Çocuk Formu'nun Türkçe uyarlamasında ölçeğin güvenirlik katsayısı 0,83 olarak hesaplanmıştır⁽²¹⁵⁾. Yalnız kalma korkusu alt boyutu için 0,81 olarak, terk edilme korkusu alt boyutu için 0,72 olarak hesaplanmıştır⁽²¹⁵⁾. Ayrılık Kaygısı Değerlendirme Ölçeği-Çocuk Formu Ek-5'te gösterilmiştir.

5.2.5 Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri II Orta Çocukluk Dönemi (YİYE-II)

Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri-II (YİYE-II) - Orta Çocukluk ve Erken Ergenlik Dönemi Ölçeği Brenning, Soenens, Braet ve Bosmans tarafından 2011 yılında orta çocukluk döneminde ebeveynlere bağlanma boyutlarını ölçmek amacıyla geliştirilmiştir⁽²¹⁶⁾. Ölçeğin Türkçe'ye uyarlaması Kırimer, Sümer ve Akça tarafından 2014 yılında yapılmıştır⁽²¹⁷⁾.

Ölçek 8-13 yaş arası kullanılmaktadır. Ölçek 36 maddeden oluşur ve 1-hiç katılmıyorum, 2-katılmıyorum, 3-pek katılmıyorum, 4-kararsızım, 5-biraz katılıyorum, 6-katılıyorum, 7-tamamen katılıyorum şeklinde puanlanır. Anne ile olan bağlanma; kaygı (18 madde) ve kaçınma boyutu (18 madde) olmak üzere iki boyutlu bir şekilde değerlendirilmiştir. Ölçekte tek sayılı maddeler kaygı, çift sayılı maddeler kaçınma boyutlarına aittir. İki boyutta da daha yüksek puanlar anneye daha çok kaygılı veya kaçınan bağlanmaya karşılık gelmektedir. Ölçekte daha düşük düzeydeki kaygı ve kaçınmanın güvenli bağlanmaya karşılık geldiği belirtilmektedir⁽²¹⁷⁾.

Türkçe uyarlamasında her iki boyutun da yeterli düzeyde iç tutarlılığa sahip olduğu tespit edilmiştir⁽²¹⁷⁾. Cronbach's alfa katsayısı kaygı boyutu için 0,78 olarak, kaçınma boyutu için 0,90 olarak hesaplanmıştır⁽²¹⁷⁾. Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri-II (YİYE-II)- Orta Çocukluk Dönemi ölçeği Ek-6'de gösterilmiştir.

5.2.6 Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Anketi (YAAA)

Yetişkin ayrılma anksiyetesi anketi Manicavasagar ve arkadaşları tarafından 2003 yılında geliştirilmiştir⁽²¹⁸⁾. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Diriöz ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılmıştır⁽²¹⁹⁾.

27 maddeden oluşan 4'lü likert tipi 0 (hiç), 1(nadiren), 2(sıklıkla), 3 (çok sıklıkla) şeklinde puanlanan bir ölçektir. Orijinal versiyonunda kesme puanı 22 iken Türkçe uyarlamasında 25 puan kesme puanı olarak belirlenmiştir. Türkçe uyarlamasının Cronbach's alfa katsayısı 0,93'tür. Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Anketi Ek-7'de gösterilmiştir.

5.2.7 Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ)

Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği Hamilton tarafından 1960 yılında geliştirilmiştir⁽²²⁰⁾, Akdemir ve arkadaşları tarafından 1996 yılında Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır⁽²²¹⁾.

17 maddelik bir ölçektir, ölçekte en düşük puan 0, en yüksek puan 53'tür. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik ve genital belirtiler, kilo kaybı ve içgörüsüyle ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeler 0-4 arasında derecelendirilmiştir. Ölçek uygulayıcı tarafından puanlanır. Ölçeğin puanındaki artış depresyondaki artışı göstermektedir.

Yapılan bir meta-analiz çalışmasında 7 puanın kesme noktası olarak kullanılabileceği belirtilmiştir⁽²²²⁾. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir. Ancak bu ölçek daha çok tedavi takibi için kullanılır, tedavi yanıtı için ölçek puanında %50 azalma; düzelme için ise 7 puan ve altına düşme ölçüt haline gelmiştir. Türkçe uyarlamasında Cronbach's alfa katsayısı 0,75 olarak saptanmıştır. Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği Ek-8'de gösterilmiştir.

5.2.8 Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ)

Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği anksiyete belirti ve şiddetini belirlemek amacıyla Hamilton tarafından 1959 yılında geliştirilmiştir⁽²²³⁾, Yazıcı ve arkadaşları tarafından 1998 yılında Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır⁽²²⁴⁾.

Ölçek 14 maddeden oluşmaktadır. Uygulayıcı tarafından 0-4 puan arasında puanlanmaktadır, ölçekte en düşük puan 0, en yüksek puan 56'dır. 5 madde psikolojik ve 9 madde bedensel olmak üzere 2 alt ölçekten oluşur. Türkiye'de yapılan çalışmada kesme puanı hesaplanmamıştır; bu nedenle yalnızca karşılaştırmalı çalışmalarda anlam taşır. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği Ek-9'de gösterilmiştir.

5.2.9 Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ)

Klinik global izlenim ölçeği Guy tarafından 1976 yılında geliştirilmiştir⁽²²⁵⁾. Ölçek hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki şiddetini değerlendiren 3 bölümden oluşur. Hastalık şiddetini 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 olarak; hastalığın başından beri düzelmesini 1: çok düzeldi, 2: oldukça düzeldi, 3: biraz düzeldi, 4: hiç değişiklik yok 5: biraz kötüleşti 6: oldukça kötüleşti 7: çok kötüleşti olarak; yan etki şiddetini 1: hiç yok, 2: hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor, 3: hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor, 4: terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor şeklinde puanlanır. Çalışmamızda KGİ hastalık şiddeti puanları kullanılmıştır. Klinik Global İzlenim Ölçeği Ek-10'da gösterilmiştir.

5.3 Oksitosin Çalışma Tekniği

Numunelerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen çocuklar ve annelerinden K₃EDTA-Aprotinin içeren soğutulmuş tüplere venöz kan örnekleri alındı ve derhal laboratuvara ulaştırıldı. Alınan numuneler 1600 x g ve +4°C’de 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazma örnekleri porsiyonlanarak çalışma gününe kadar -80°C’de muhafaza edildi.

Oksitosin Düzeyinin Ölçümü

Oksitosin plazma düzeyleri yarışmalı “enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)” yöntemi ile (Enzo Life Science, Catalog #:ADI-900-15A3, İsviçre) çalışılmıştır.

Oksitosin Ekstraksiyonu

1. %0.1 trifloroasetikasit (TFA) ile serum eşit hacimde karıştırıldı. +4 derecede 15 dk 17.000 g devirde santrifüj edildi.
2. 200 mg C18 Sep-Pak kolon 1 ml asetonitrili takiben 10-25 mL TFA ile yıkanarak şartlandırıldı.
3. 50 mikrolitre süpernatant kolona uygulandı.
4. 10-20 mL %0.1 TFA ile kolon yıkandı.
5. Kolonlar kapaklı tüplere alınarak 3 mL %95 asetonitril %5 %0.1’lik TFA karışımı uygulandı. Kendiliğinden süzülerek elüsyon işlemi gerçekleştirildi.
6. Azot gazı altında uçurularak -20 derecede saklandı.
7. Örnekler 300 µL standart dilüent (assay buffer) ile çözündürülerek hemen çalışıldı. 1:6 oranında sulandırılmış oldu.

Yöntemin Prensipleri:

Oksitosin antikorları ile kaplı kuyucuklara standartlar, örnekler ve alkalen fosfataz ile konjuge oksitosin pipetlenir. Standart, örnek ve reaktif içindeki oksitosin immobilize antikorla bağlanır. Bağlanmayan kısım yıkama ile uzaklaştırıldıktan sonra, alkalen fosfataz enziminin substratı olan pNpp eklenir. Bir saat süreyle oda ısısında inkübe edilir. İnkübasyon sırasında alkalen fosfataz enziminin etkisiyle substrattan renkli ürün oluşur. Oluşan ürünün miktarı örnek

ve standartlardaki oksitosin konsantrasyonuyla ters orantılıdır. İnkübasyon süresi sonunda durdurma solüsyonu eklenerek renk gelişimi durdurulur ve absorbanlar 405 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülür.

Gereçler:

1. Otomatik pipet (Eppendorf, USA)
2. Mikrotüpler (Eppendorf, USA)
3. Santrifüj cihazı (Sigma Aldrich, Germany)
4. Vorteks karıştırıcı
5. ELISA mikrolaka okuyucu (Biotek, USA)
6. Distile su cihazı (Millipore, USA)
7. ELISA mikrolaka yıkayıcı (Biotek, USA)
8. Anti-rabbit IgG ile kaplı 96 kuyucuklu plate
9. Oksitosin standardı
10. Standart dilüent (Assay Buffer)
11. Poliklonal oksitosin antikoru
12. Alkalen fosfataz ile konjuge oksitosin
13. pNpp substratı
14. Durdurma (stop) solüsyonu
15. Yıkama tamponu (Wash Buffer)
16. Plate kapatıcı

Ayıracıların Hazırlanması:

1. Tüm ayıracılar oda sıcaklığına getirilir.
2. Yıkama tamponu distile su ile 1:20 oranında seyreltilir.
3. Standartların hazırlanması: 7 adet eppendorf tüpü 1 den 7’e kadar numaralandırılır. 1. tüpe 1000 μ L, diğer tüplere 500 μ L standart dilüent konur. 1.tüpten 100 μ L alınarak atılır ve 1.tüpe 100 μ L oksitosin standardı eklenerek karıştırılır. 1.tüpten 500 μ L alınarak 2.tüpe, 2.tüpten alınarak 3.tüpe eklenir ve bu şekilde 7.tüpe kadar devam edilir.

İşlem:

1. Örnekler oda sıcaklığına getirilir.

2. 100 µL standart dilüent NSB ve B0 (0 pg/mL std.) kuyucuklarına pipetlenir.
3. 100 µL standart, standart kuyucuklarına pipetlenir.
4. 100 µL örnek, örnek kuyucuklarına pipetlenir.
5. 50 µL standart dilüent NSB kuyucuklarına pipetlenir.
6. 50 µL oksitosin konjugatı TA (total activity) ve Blank hariç tüm kuyucuklara pipetlenir.
7. 50 µL oksitosin antikoru Blank, TA, NSB hariç tüm kuyucuklara pipetlenir.
8. Mikrolaka kapatılarak 18-24 saat +4 derecede bekletilir.
9. Plate 400 µL yıkama solüsyonu ile 3 kere yıkanır.
10. 5 µL oksitosin konjugatı TA kuyucuğuna eklenir.
11. 200 µL pNpp substratı tüm kuyucuklara konularak oda ısısında 60 dakika inkübe edilir.
12. Tüm kuyucuklara 50 µL durdurma solüsyonu konularak hızlıca 405 nm ve 580 nm’de köre karşı okunur.
13. Sulandırma için gerekli düzeltmeler yapılır. Sonuçlar pg/mL olarak ifade edilir.

5.4 İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analiz için Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı-21.0 (SPSS 21.0) programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca değer ve %25-75 persentiller, frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. Bağımsız iki grup arası karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için ki-kare testi(X^2) ve Fisher's Exact testi kullanılmıştır. Elde edilen sürekli değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler ise normal dağılıma uyuyorsa student t testi, uymuyorsa Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı iki grup arası karşılaştırmalarda sürekli değişkenler için normal dağılım gösterenler Paired Samples t-Testi ile normal dağılım göstermeyenler ise Wilcoxon İşaretli Sıra Sayıları Testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arası korelasyona ise Spearman korelasyon analizi ile bakılmıştır. Biyokimyasal parametreleri etkileyebileceği düşünülen yaş, BMI, çocuk için ÇADÖ-Y MDB, anne için Hamilton Depresyon Puanı persentili parametreleri kovaryant olarak belirlendi. Olgu ve kontrol gruplarının plazma log-okситosin düzeyleri MANCOVA testi ile karşılaştırıldı. Tüm analizler için anlamlılık düzeyi olarak “ $p<0.05$ ” kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Katılımcıların Sosyodemografik Verileri

Örneklem yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 2 gruptan oluşturulmuştur. SAB tanılı 30 olgunun 18'i (%60.0) erkek, 12'si (%40.0) kız; kontrol grubundaki 30 çocuğun da 18'i (%60) erkek, 12'u (%40.0) kız idi. SAB tanısı alan grubun yaş ortanca değeri 8.83, kontrol grubunun yaş ortanca değeri ise 8.67 olarak bulunmuştur. İki grup arasında yaş ($z=-0.510$, $p=0.610$) açısından yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Ders başarısı kontrol grubunda daha yüksek olmak üzere ($\chi^2=15.556$, $p=0.00$), gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir. İki grup arasında kardeş sayısı ($z=-0.437$, $p=0.662$) açısından yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Kronik hastalıklarda gruplar arasında farklılık saptanmamıştır ($p=1.000$). Hasta grubunda 3 hastada astım saptanmışken; kontrol grubunda 2 kontrolde astım saptanmıştır. SAB ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, ders başarısı, kronik hastalıkları, kardeş sayısı gibi sayısal sosyodemografik verileri Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. SAB ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Verileri

		SAB(n:30)	Kontrol (n:30)	X ²	p
		n(%)	n(%)		
Cinsiyet	Kız	12 (%40)	12 (%40)	0.000	1.000*
	Erkek	18 (%60)	18 (%60)		
Kronik Hastalık	Yok	27 (%90.0)	28 (%93.3)		1.000**
	Var	3 (%10.0)	2 (%6.7)		
Ders Başarısı	İyi	14 (%46.7)	28 (%93.3)	15.556	0.000*
	Orta-kötü	16 (%53.3)	2 (%6.7)		
		Ortanca (%25-%75)	Ortanca(%25-%75)	Z	p
Yaş(Yıl)		8.83(7.44-9.81)	8.67(7.75-10.79)	-0.510	0.610 ^a
Kardeş Sayısı		1.00(1.00-2.00)	1.00(1.00-2.00)	-0.437	0.662 ^a

n= olgu sayısı, p*= Pearson Ki-Kare Testi p değeri, p**= Fisher'in kesin testi p değeri, p^a= Mann-Whitney U testi p değeri Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

SAB tanısı alan grubun beden kitle indeksi (BKİ) değerlerinin ortancası 17.13, kontrol grubunun BKİ değerlerinin ortancası ise 19.28 olarak saptanmıştır. İki grup arasında BKİ ($z=-2.151$, $p=0.031$) açısından yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. SAB tanısı alan grubun kilo değerlerinin ortancası 29.25, kontrol grubunun kilo değerlerinin ortancası ise 35.00 olarak saptanmıştır. İki grup arasında kilo ($z=-1.879$, $p=0.060$) açısından yapılan analizlerde istatistiksel olarak sınırda anlamlı bir farklılık saptanmıştır. SAB tanısı alan grubun annelerinin BKİ değerlerinin ortalaması 26.69 ± 5.94 , kontrol grubunun BKİ değerlerinin ortalaması ise 26.01 ± 4.25 olarak saptanmıştır. İki grup arasında BKİ ($t=-0.510$, $p=0.612$) açısından yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. SAB ve Kontrol Grubunun Boy, Kilo, BKİ ve annelerinin BKİ verileri Tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. SAB ve Kontrol Grubunun Boy, Kilo, BKİ ve Annelerinin BKİ

	SAB (n:30)	Kontrol (n:30)	t	p
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS		
Boy	132.33±11.30	136.30±12.68	1.281	0.205*
Anne BKİ	26.69±5.94	26.01±4.25	-0.510	0.612*
	Ortanca (%25-%75)	Ortanca (%25-%75)	z	p
Kilo	29.25(23.88-39.00)	35.00(27.13-50.00)	-1.879	0.060**
BKİ değerleri	17.13(15.40-19.44)	19.28(16.57-22.05)	-2.151	0.031**

n=olgu sayısı, SS: Standart Sapma, p*= Bağımsız t-testi p değeri, p**= Mann-Whitney U testi p değeri Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

Olguların ebeveynlerinin demografik özellikleri göz önüne alınarak yapılan analizlerde gruplar arasında baba yaşları ($t=2.652$, $p=0.010$) için kontrol grubunda daha yüksek olmak üzere anlamlı farklılık saptanmakla beraber; anne yaşları ($z=-1.122$, $p=0.262$) için anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Anne eğitim düzeyi ($\chi^2=23.254$, $p=0.00$) kontrol grubunda daha yüksek olmak üzere, gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir. Gelir düzeyinde de kontrol grubunda daha yüksek olmak üzere gruplar arasında farklılık saptanmıştır ($\chi^2=5.455$, $p=0.020$). Gruplar arasında baba eğitim düzeyi, ebeveynlerde ruhsal hastalık öyküsü, ebeveynlerde kronik hastalık, aile tipi ve aile bütünlüğü arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hasta grubunun annelerinin birinde major depresyon, 3 tanesinde panik bozukluk saptanmıştır. Hasta grubunun annelerinde astım, koroner arter hastalığı; kontrol grubunun annelerinde fibromiyalji, hipertansiyon, migren saptanmıştır. Hasta grubunun babalarında hipertansiyon, tip 2 diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, larenks kanseri; kontrol grubunun babalarında rektum kanseri, hipertansiyon, crohn hastalığı saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunun ebeveynlerinin sosyodemografik verileri Tablo-4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. SAB ve Kontrol Grubunun Ebeveynlerinin Sosyodemografik Verileri

		SAB (n:30)		Kontrol (n:30)			
Anne Yaş(Yıl)		Ortanca (%25-%75)		Ortanca (%25-%75)		z	P
		39.5(33.75-44.50)		43(39.0-46.0)		-1.122	0.262*
Baba Yaş(Yıl)		Ortalama ± SS		Ortalama ± SS		t	P
		41.70±5.93		45.60±5.46		2.652	0.010**
		n(%)		n(%)		X2	P
Anne Eğitim Düzeyi	Zorunlu Eğitimi Tamamlamış	10 (%33.3)		28 (%93.3)		23.254	0.000^a
	Zorunlu Eğitimi Tamamlamamış	20 (%66.7)		2 (%6.7)			
Baba Eğitim Düzeyi	Zorunlu Eğitimi Tamamlamış	19 (%63.3)		22 (%73.3)		0.693	0.405 ^a
	Zorunlu Eğitimi Tamamlamamış	11 (%36.7)		8 (%26.7)			
Gelir düzeyi	Asgari ücret ve altı	12 (%40.0)		4 (%13.3)		5.455	0.020^a
	Asgari ücret üstü	18 (%60.0)		26 (%86.7)			
		Var (n, %)	Yok (n, %)	Var (n, %)	Yok (n, %)		
Annede ruhsal hastalık		4 (%13.3)	26 (%86.7)	0 (%0)	30 (%100)		0.112 ^b
Babada ruhsal hastalık		3 (%10.0)	27 (%90.0)	1 (%3.3)	29 (%96.7)		0.612 ^b
Annede kronik hastalık		4 (%13.3)	26 (%86.7)	4 (%13.3)	26 (%86.7)		1.000 ^b
Babada kronik hastalık		5 (%16.7)	25 (%83.3)	4 (%13.3)	26 (%86.7)		1.000 ^b
Aile tipi		Çekirdek (n,%)	Geniş Aile (n,%)	Çekirdek (n,%)	Geniş Aile (n,%)		0.103 ^b
		24 (%80.0)	6 (%20.0)	29 (%96.7)	1 (%3.3)		
Aile bütünlüğü		Beraber (n, %)	Ayrı/Ölü/boş anmış (n, %)	Beraber (n, %)	Ayrı/Ölü/Boş anmış (n, %)		1.000 ^b
		26 (%86.7)	4 (%13.3)	26 (%86.7)	4 (%13.3)		

n= olgu sayısı, SS: Standart Sapma, , p*= Mann-Whitney U testi p değeri, p**= Bağımsız t-testi p değeri, p^a= Pearson Ki-Kare Testi p değeri, p^b = Fisher'in kesin testi p değeri Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

Gruplar arasında sigara ve alkol kullanımı arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hasta ve kontrol grubunun ebeveynlerinin sigara, alkol kullanımı Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. SAB ve Kontrol Grubunun Ebeveynlerinin Sigara, Alkol Kullanımı						
	SAB (n:30)		Kontrol (n:30)		X2	p
	Var (n, %)	Yok (n, %)	Var (n, %)	Yok (n, %)		
Anne Sigara Kullanımı	13 (%43.3)	17 (%56.7)	11 (%36.7)	19 (%63.3)	0.278	0.598*
Anne Alkol Kullanımı	0 (%0.0)	30 (%100.0)	1 (%3.3)	29 (%96.7)		1.000**
Baba Sigara Kullanımı	18 (%60.0)	12 (%40.0)	16 (%53.3)	14 (%46.7)	0.271	0.602*
Baba Alkol Kullanımı	2 (%6.7)	28 (%93.3)	5 (%83.3)	25 (%16.7)		0.424**

n= olgu sayısı, p*= Pearson Ki-Kare Testi p değeri, p**= Fisher’in kesin testi p değeri
Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

Olguların gebelik ve doğum bilgileri göz önüne alınarak yapılan analizlerde, iki grup arasında gebelikte baba yaşı ($t=2.138$, $p=0.037$) açısından yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptanırken; gebelikte anne yaşı ($t=0.854$, $p=0.397$) açısından yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Gebelikte folik asit kullanımı ($\chi^2=1.148$, $p=0.284$), ilaç kullanımında ($p=1.000$) her iki grup arasında farklılık saptanmamıştır. Gebelikte sigara kullanımında ($p=1.000$) ve alkol kullanımında ($p=1.000$) her iki grup arasında farklılık saptanmazken, her iki grupta da gebelikte madde kullanımı olan anne mevcut değildi. Gebelik komplikasyonu oranı ($p=0.237$) ve doğum komplikasyonu oranı ($p=1.000$) iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. İki grup arasında doğum haftası ($\chi^2=0.098$, $p=0.754$) ve doğum kilosu ($p=1.000$) arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Gebelikte yaşanan psikososyal sorunlar açısından iki grup arasında ($\chi^2=2.857$, $p=0.091$) anlamlı farklılık saptanmamıştır. Gebelik ve doğum öyküsüne ilişkin bulgular Tablo-6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Gebelik ve Doğum Öyküsüne İlişkin Bulgular

		SAB (n:30)		Kontrol (n:30)		t	p
		Ortalama ± SS		Ortalama ± SS			
Gebelikte anne yaşı		30.53±5.72		31.70±4.81		0.854	0.397*
Gebelikte baba yaşı		32.80±6.07		35.97±5.38		2.138	0.037*
		n(%)		n(%)		X2	p
		Var(n, %)	Yok(n, %)	Var(n,%)	Yok(n,%)		
Gebelikte folik asit kullanımı		17(%56.7)	13(%43.3)	21(%70.0)	9(%30.0)	1.148	0.284 ^a
Gebelikte sigara kullanımı		5(%16.7)	25(%83.3)	4(%13.3)	26(%86.7)		1.000 ^b
Gebelikte alkol kullanımı		1(%3.3)	29(%96.7)	0(%0.0)	30(%100.0)		1.000 ^b
Gebelik komplikasyonu		3(%10)	27(%90)	0(%0.0)	30(%100.0)		0.237 ^b
Doğum komplikasyonu		2(%6.7)	28(%93.3)	2(%6.7)	28(%93.3)		1.000 ^b
Gebelikte psikososyal sorun		12(%40.0)	18(%60.0)	6(%20.0)	24(%80.0)	2.857	0.091 ^a
Gebelikte ilaç kullanımı		4(%13.3)	26(%86.7)	4 (%13.3)	26(%86.7)		1.000 ^b
Doğum kilosu	2500 gr üstü	25(%83.3)		26 (%86.7)			1.000 ^b
	2500 gr altı	5 (%16.7)		4 (%13.3)			
Gebelik haftası	37.hafta ve üstü	23(%76.7)		24 (%80.0)		0.098	0.754 ^a
	37. hafta altı	7(%23.3)		6 (%20.0)			

n= olgu sayısı, SS: Standart Sapma, p*= Bağımsız t-testi p değeri, p^a= Pearson Ki-Kare Testi p değeri, p^b = Fisher'in kesin testi p değeri Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

Olguların gebelik ve doğum sonrası bilgileri göz önüne alınarak yapılan analizlerde, istemli gebelik hasta grubunda daha fazla olmak üzere (p=0.026) iki grup arasında anlamlı farklılık gösterirken, planlı gebelik ($\chi^2=2.857$, p=0.091) iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. İki grup arasında gebelik öncesi düşük ($\chi^2=0.077$, p=0.781) ve gebelikte düşük riski ($\chi^2=0.317$, p=0.573) arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Primer bakımverenin anne olması, iki grup arasında (p=0.612) arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Doğum sonrası 0-

2 yaş arasında anne bebek ayrılığı hasta grubunda daha fazla olmak üzere ($\chi^2=7.680$, $p=0.006$) iki grup arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Doğum sonrası depresyon/ anksiyete ($\chi^2=0.268$, $p=0.605$), hastane yatışı ($\chi^2=0.077$, $p=0.781$), annenin işte çalışmış olması ($\chi^2=2.455$, $p=0.117$) arasında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Gebelik ve doğum sonrası öyküsüne ilişkin bulgular Tablo-7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Gebelik ve Doğum Sonrası Öyküye İlişkin Veriler

		SAB(n:30)	Kontrol (n:30)	X ²	p
		n(%)	n(%)		
İstemli Gebelik	Evet	29 (%96.7)	22 (%73.3)		0.026**
	Hayır	1 (%3.3)	8 (%26.7)		
Planlı Gebelik	Evet	29 (%96.7)	22 (%73.3)	2.857	0.091*
	Hayır	1 (%3.3)	8 (%26.7)		
Gebelik Öncesi Düşük	Evet	10(%33.3)	9(%30)	0.077	0.781*
	Hayır	20(%66.7)	21(%70)		
Gebelikte Düşük Riski	Evet	8(%26.7)	10(%33.3)	0.317	0.573*
	Hayır	22(%73.3)	20(%66.7)		
Primer bakım veren Anne	Evet	29(%96.7)	27(%90.0)		0.612**
	Hayır	1(%3.3)	3(%10.0)		
Doğum sonrası bakım zorluğu	Evet	16(%53.3)	12(%40.0)	1.071	0.301*
	Hayır	14(%46.7)	18(%60.0)		
Doğum sonrası depresyon/anksiyete	Evet	15(%50)	13(%43.3)	0.268	0.605*
	Hayır	15(%50)	17(%56.7)		
Doğum sonrası Ayrılık	Evet	9(%30)	1(%3.3)	7.680	0.006*
	Hayır	21(%70)	29(%96.7)		
Doğum sonrası hastane yatışı	Evet	10(%33.3)	9(%30)	0.077	0.781*
	Hayır	20(%66.7)	21(%70)		
Doğum sonrası annenin işte çalışması	Evet	4(%13.3)	9(%30)	2.455	0.117*
	Hayır	26(%86.7)	21(%70)		

n= olgu sayısı, p*= Pearson Ki-Kare Testi p değeri, p**= Fisher'in kesin testi p değeri Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

6.2. Katılımcıların Klinik Özellikleri

6.2.1 SAB ve Kontrol Grubunda ÇDŞG-ŞY Profili ve Karşılaştırılması

SAB tanılı olguların ve kontrol grubunun olası klinik tanı profili ve eş tanıları ÇDŞG- ŞY-T DSM-5 uygulanarak belirlenmiştir. 30 SAB tanılı çocuğun 23' ünde (%76.7) yaşam boyu, 22' sinde (%73.3) şimdi herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü mevcut olup; kontrol grubundaki 30 çocuğun ise 14' ünde (%46.7) yaşam boyu, 12' sinde (%40.0) şimdi herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü mevcuttu. SAB grubunda yaşam boyunda herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü ($\chi^2=5.711$, $p=0.017$) ve şimdi herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü ($\chi^2=6.787$, $p=0.009$) açısından yapılan analizlerde hasta grubunda daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır.

SAB olan çocukların şimdiki eşlik eden tanılarında, 10' unda (%33.3) DEHB, 9' unda (%30.0) OKB, 8' inde (%26.7) ÖF, 6' sında (%20.0) SF, 3' ünde (%10.0) YAB, 4' ünde (%13.3) Enürezis, 2'sinde (%6.7) Enkoprezis, 1' inde (%3.3) Tik Bozuklukları mevcuttu. Olguların hiçbirinde şimdiki tanı olarak Major Depresif Bozukluk, KOKGB, Davranım Bozukluğu, mani, Yıkıcı Duygudurum Düzenleyememe Bozukluğu, psikoz, TSSB, PB, agorafobi, yeme bozukluğu, OSB ve sigara/alkol/madde kullanımı saptanmamıştır. Kontrol grubundaki çocuklarda şimdiki tanılarına bakıldığında ise 8' inde (%26.7) DEHB, 2' sinde (%6.7) ÖF, 2' sinde (%6.7) SF, 2 'sinde (%6.7) OKB, 2 'sinde (%6.7) tik bozuklukları, 1' inde (%3.3) YAB, 1' inde (%3.3) enkoprezis mevcuttu. Kontrol grubundaki olguların hiçbirinde şimdiki tanı olarak MDB, enürezis, KOKGB, Davranım Bozukluğu, mani, Yıkıcı Duygudurum Düzenleyememe Bozukluğu, psikoz, TSSB, PB, agorafobi, yeme bozukluğu, OSB ve sigara/alkol/madde kullanımı saptanmadı. SAB grubunda yaşam boyunda Özgül Fobilerin ($\chi^2=5.455$, $p=0.020$) sıklığı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptanmış olup, şimdiki tanılarda ise SAB grubunda Özgül Fobiler ($\chi^2=4.320$, $p=0.038$) ve OKB ($\chi^2=5.455$, $p=0.020$) sıklığı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. SAB ve kontrol grubunda ÇDŞG-ŞY profili ve karşılaştırılması Tablo-8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. SAB ve Kontrol Grubunda ÇDŞG-ŞY Profili ve Karşılaştırılması

	SAB (n:30)	Kontrol (n:30)	X2	P
	Şimdi n (%)	Şimdi n (%)		
Özgül fobiler	8 (%26.7)	2 (%6.7)	4.320	0.038^a
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	3 (%10.0)	1 (%3.3)		0.612 ^b
Sosyal Anksiyete Bozukluğu	6 (%20.0)	2 (%6.7)		0.254 ^b
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	10 (%33.3)	8 (%26.7)	0.317	0.573 ^a
Enürezis	4 (%13.3)	0 (%0.0)		0.112 ^b
Enkoprezis	2 (%6.7)	1 (%3.3)		1.000 ^b
Obsesif Kompulsif Bozukluk	9 (%30.0)	2 (%6.7)	5.455	0.020^a
Tik Bozuklukları	1 (%3.3)	2 (%6.7)		1.000 ^b
	Yaşam Boyu (n, %)	Yaşam Boyu (n, %)		
Depresif bozukluklar	0 (%0.0)	1 (%3.3)		1.000 ^b
Özgül fobiler	9 (%30.0)	2 (%6.7)	5.455	0.020^a
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	3 (%10.0)	1 (%3.3)		0.612 ^b
Sosyal Anksiyete Bozukluğu	6 (%20.0)	3 (%10.0)		0.472 ^b
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	10 (%33.3)	8 (%26.7)	0.317	0.573 ^a
Enürezis	4 (%13.3)	3 (%10.0)		1.000 ^b
Enkoprezis	3 (%10.0)	1 (%3.3)		0.612 ^b
Obsesif Kompulsif Bozukluk	10 (%33.3)	4 (%13.3)	3.354	0.067 ^a
Tik Bozuklukları	4 (%13.3)	2 (%6.7)		0.671 ^b

ÇDŞG-ŞY= Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli, n= olgu sayısı, p^a= Pearson Ki-Kare Testi p değeri, p^b = Fisher'in kesin testi p değeri Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

6.2.2. SAB ve Kontrol Grubunda ÇADÖ-Y Toplam ve Alt Ölçek Puanları ve Karşılaştırılması

Her 2 gruba uygulanan ÇADÖ-Y sonuçlarının değerlendirilmesinde, ÇADÖ-Y SAB ($z = -5.327$, $p = 0.000$), ÇADÖ-Y OKB ($z = -3.383$, $p = 0.001$), ÇADÖ-Y PB ($z = -3.247$, $p = 0.001$), ÇADÖ-Y YAB ($z = -3.343$, $p = 0.001$), ÇADÖ-Y MDB ($z = -2.896$, $p = 0.004$), ÇADÖ-Y Toplam Puan ($t = -5.005$, $p = 0.000$) ve ÇADÖ-Y SF ($t = -2.020$, $p = 0.048$) SAB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. SAB ve kontrol grubunda ortalama ÇADÖ-Y puanları ve karşılaştırılması Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. SAB ve Kontrol Grubunda ÇADÖ-Y Toplam ve Alt Ölçek Puanları ve Karşılaştırılması				
	SAB (n:30)	Kontrol (n:30)	z	P
	Ortanca (%25-%75)	Ortanca (%25-%75)		
ÇADÖ-Y SAB	12.50 (10.75- 15.00)	3.00 (1.00- 7.50)	-5.327	0.000*
ÇADÖ-Y OKB	8.50 (5.75- 11.00)	4.00 (1.00-5.50)	-3.383	0.001*
ÇADÖ-Y PB	7.00 (3.00- 10.50)	2.50 (0.00-6.00)	-3.247	0.001*
ÇADÖ-Y YAB	8.00 (5.00- 10.25)	4.00 (2.75-8.00)	-3.343	0.001*
ÇADÖ-Y MDB	9.00 (5.75- 14.75)	4.50 (1.75- 8.50)	-2.896	0.004*
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	t	p
ÇADÖ-Y Toplam Puan	56.33 ± 19.71	30.87 ± 19.71	-5.005	0.000**
ÇADÖ-Y SF	10.77 ± 5.22	7.90 ± 5.76	-2.020	0.048**

n=olgu sayısı, SS: Standart Sapma, p*= Mann-Whitney U testi p değeri, p**= Bağımsız t-testi p değeri Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

6.2.3. SAB ve Kontrol Grubunda AKDÖ-ÇF, YİYE-II Puanları ve Karşılaştırılması

Her 2 gruba uygulanan AKDÖ-ÇF, YİYE-II sonuçlarının değerlendirilmesinde, AKDÖ-ÇF Toplam Puanı ($z = -4.284$, $p = 0.000$), AKDÖ-ÇF Yalnız Kalma Puanı ($z = -4.079$, $p = 0.000$) ve AKDÖ-ÇF Terk Edilme Puanı ($z = -3.998$, $p = 0.000$) SAB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. YİYE-II Kaygı Puanı ($z = -1.924$, $p = 0.054$) SAB grubunda kontrol grubuna göre sınırda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. SAB ve kontrol grubunda ortalama AKDÖ-ÇF, YİYE-II ortalama puanları ve karşılaştırılması Tablo-10'da verilmiştir.

Tablo 10. SAB ve Kontrol Grubunda AKDÖ-ÇF, YİYE-II Puanları ve Karşılaştırılması

	SAB (n:30)	Kontrol (n:30)	z	p
	Ortanca (%25-%75)	Ortanca (%25-%75)		
AKDÖ-ÇF Toplam Puan	35.00 (27.50- 39.25)	21.00 (16.75- 26.50)	-4.284	0.000*
AKDÖ-ÇF Yalnız Kalma Puanı	16.00 (11.75- 18.25)	10.00 (7.00- 12.00)	-4.079	0.000*
AKDÖ-ÇF Terk Edilme Puanı	18.00 (14.00-22.00)	11.00 (9.75- 15.25)	-3.998	0.000*
YİYE-II Kaygı Puanı	56.00 (37.50-69.25)	41.50 (35.75- 60.00)	-1.924	0.054*
YİYE-II Kaçınma Puanı	84.00 (76.50- 90.00)	86.50 (71.00- 92.25)	-0.526	0.599*
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	t	p
YİYE-II Toplam Puan	139.83 $\pm$ 25.95	127.70 $\pm$ 25.61	-1.823	0.074**

n=olgu sayısı, SS: Standart Sapma, p*= Mann-Whitney U testi p değeri, p**= Bağımsız t-testi p değeri Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

6.2.4. SAB ve Kontrol Grubunun Annelerinde YAAB, HDDÖ, HADÖ Puanları ve Karşılaştırılması

Her 2 grubun annelerine uygulanan YAAA, HDDÖ, HADÖ sonuçlarının değerlendirilmesinde, HADÖ Psikolojik Puan ($z = -3.185$, $p = 0.001$), HADÖ Toplam Puan ($t = -4.156$, $p = 0.000$), ve HADÖ Bedensel Puan ($t = -4.109$, $p = 0.000$) SAB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. SAB ve kontrol grubu annelerinin YAAB, HDDÖ, HADÖ ortalama puanları ve karşılaştırılması Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. SAB ve Kontrol Grubunun Annelerinde YAAB, HDDÖ, HADÖ Puanları ve Karşılaştırılması				
	SAB (n:30)	Kontrol (n:30)	z	P
	Ortanca (%25-%75)	Ortanca (%25-%75)		
HDDÖ Puanı	12.00 (9.00-15.25)	9.50 (5.00- 14.75)	-1.750	0.080*
HADÖ Psikolojik Puanı	10.00 (7.75-14.25)	7.00 (4.75- 9.25)	-3.185	0.001*
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	t	p
YAAA Puanı	28.67 $\pm$ 13.21	23.40 $\pm$ 14.04	-1.496	0.140**
HADÖ Toplam Puanı	23.90 $\pm$ 8.90	14.87 $\pm$ 7.91	-4.156	0.000**
HADÖ Bedensel Puanı	13.40 $\pm$ 5.93	7.80 $\pm$ 4.54	-4.109	0.000**

n=olgu sayısı, SS: Standart Sapma, p*= Mann-Whitney U testi p değeri, p**= Bağımsız t-testi p değeri Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

6.2.5. SAB olan Çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında ÇADÖ-Y Toplam ve Alt Ölçek Puanları ve Karşılaştırılması

SAB olan çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında ÇADÖ-Y Toplam ve Alt Ölçek Puanlarının sonuçlarının değerlendirilmesinde, ÇADÖ-Y SAB puanlarının ($t = 4.651$, $p = 0.000$) tedavi sonrasında anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. ÇADÖ-Y Toplam Puan ($z = -1.696$, $p = 0.090$) tedavi öncesinde daha yüksek olmak üzere tedavi öncesinde tedavi sonrasına göre

sınırdan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. SAB olan çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama ÇADÖ-Y puanları ve karşılaştırılması Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. SAB olan Çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında ÇADÖ-Y Toplam ve Alt Ölçek Puanları ve Karşılaştırılması

	SAB tedavi öncesi (n:30)	SAB tedavi sonrası (n:26)	t	P
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS		
ÇADÖ-Y SAB	12.35 $\pm$ 4.05	7.65 $\pm$ 4.50	4.651	0.000*
ÇADÖ-Y SF	11.00 $\pm$ 5.07	10.54 $\pm$ 6.01	0.356	0.725*
ÇADÖ-Y PB	7.77 $\pm$ 5.35	7.69 $\pm$ 5.88	0.053	0.958*
ÇADÖ-Y YAB	7.77 $\pm$ 2.85	7.69 $\pm$ 3.80	0.095	0.925*
ÇADÖ-Y OKB	7.85 $\pm$ 3.91	7.62 $\pm$ 4.14	0.229	0.821*
	Ortanca (%25-%75)	Ortanca (%25-%75)	z	P
ÇADÖ-Y Toplam Puan	42.50 (23.25- 61.50)	50.50 (38.75- 57.00)	-1.696	0.090**
ÇADÖ-Y MDB	9.00 (5.75- 14.75)	8.50 (4.75- 12.00)	-1.345	0.179**

n=olgu sayısı, SS: Standart Sapma, p*= Bağımlı t-testi p değeri, p**= Wilcoxon testi p değeri Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

6.2.6. SAB olan Çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında AKDÖ-ÇF, YİYE-II Puanları ve Karşılaştırılması

SAB olan çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki AKDÖ-ÇF, YİYE-II sonuçlarının değerlendirilmesinde; AKDÖ-ÇF Toplam Puanı (t= 3.562, p=0.002), AKDÖ-ÇF Yalnız Kalma Puanı (t=3.004, p=0.006) ve AKDÖ-ÇF Terk Edilme Puanı (t= 2.641, p=0.014) SAB olan çocuklarda tedavi sonrasında anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. SAB olan

çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama AKDÖ-ÇF, YİYE-II ortalama puanları ve karşılaştırılması Tablo-13'te verilmiştir.

Tablo 13. SAB olan Çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında AKDÖ-ÇF, YİYE-II Puanları ve Karşılaştırılması				
	SAB tedavi öncesi (n:30)	SAB tedavi sonrası (n:26)	t	P
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS		
AKDÖ-ÇF Toplam Puan	32.88 ± 7.96	27.08 ± 8.35	3.562	0.002*
AKDÖ-ÇF Yalnız Kalma Puanı	14.69 ± 4.56	11.65 ± 3.92	3.004	0.006*
AKDÖ-ÇF Terk Edilme Puanı	18.19 ± 4.73	15.42 ± 5.30	2.641	0.014*
YİYE-II Toplam Puanı	138.81 ± 25.61	131.96 ± 25.53	1.345	0.191*
YİYE-II Kaçınma Puanı	82.08 ± 12.33	83.35 ± 11.36	-0.442	0.662*
	Ortanca (%25-%75)	Ortanca (%25-%75)	z	P
YİYE-II Kaygı Puanı	46.50 (36.00- 63.00)	41.00 (35.75- 67.00)	-1.573	0.116**

n=olgu sayısı, SS: Standart Sapma, p*= Bağımlı t-testi p değeri, p**= Wilcoxon testi p değeri Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

6.2.7. SAB olan Çocukların Annelerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrasında YAAB, HDDÖ, HADÖ Puanları ve Karşılaştırılması

SAB olan çocukların annelerine tedavi öncesi ve tedavi sonrasında uygulanan YAAA, HDDÖ, HADÖ sonuçlarının değerlendirilmesinde, HADÖ Toplam Puan ($t=3.888$, $p=0.001$), ve HADÖ Bedensel Puan ($t= 3.981$, $p=0.001$) ve HADÖ Psikolojik Puanlarının ($z=-2.457$, $p=0.014$) çocuklarının tedavileri sonrası anlamlı olarak azalma saptanmıştır. SAB olan çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama YAAB, HDDÖ, HADÖ ortalama puanları ve karşılaştırılması Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. SAB olan Çocukların Annelerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası YAAB, HDDÖ, HADÖ Puanları ve Karşılaştırılması

	SAB tedavi öncesi (n:30)	SAB tedavi sonrası (n:26)	t	p
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS		
YAAA Puanı	28.81 $\pm$ 13.13	28.15 $\pm$ 14.84	0.300	0.766*
HDDÖ Puanı	12.85 $\pm$ 4.68	11.27 $\pm$ 4.41	1.790	0.086*
HADÖ Toplam Puanı	25.08 $\pm$ 8.90	18.00 $\pm$ 9.06	3.888	0.001*
HADÖ Bedensel Puanı	14.04 $\pm$ 6.04	9.58 $\pm$ 5.30	3.981	0.001*
	Ortanca (%25-%75)	Ortanca (%25-%75)	z	p
HADÖ Psikolojik Puanı	9.00 (5.00- 11.00)	9.00 (4.75- 11.75)	-2.457	0.014**

n=olgu sayısı, SS: Standart Sapma, p*= Bağımlı t-testi p değeri, p**= Wilcoxon testi p değeri, Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

6.2.8. SAB olan Çocuklarda tedavi öncesi ve tedavi sonrasında KGİ Puanları ve Karşılaştırılması

Çalışmaya aldığımız SAB olan çocukların KGİ Puanları incelendiğinde tedavi sonrası KGİ puanlarında anlamlı olarak bir azalma ($z=-4.569$, $p= 0.000$) saptanmıştır. SAB tanılı olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası KGİ Puanları Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. SAB olan Çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası KGİ Puanları ve Karşılaştırılması

	SAB tedavi öncesi (n:30)	SAB tedavi sonrası (n:26)	z	p
	Ortanca (%25- %75)	Ortanca (%25- %75)		
KGİ	2.00 (1.00- 6.00)	3.00 (1.00- 3.75)	-4.569	0.000*

n= olgu sayısı, p*= Wilcoxon testi p değeri

Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

6.3. Biyokimyasal Verilerin Karşılaştırılması

6.3.1. SAB ve Kontrol Grubu Çocuk ve Annelerinde Plazma Oksitosin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya aldığımız çocuklarda plazma Oksitosin düzeyleri incelendiğinde; SAB olan grupta kontrol grubuna göre Oksitosin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık ($z=-0.177$, $p= 0.859$) saptanmamıştır. Çalışmaya aldığımız annelerin plazma Oksitosin düzeyleri incelendiğinde SAB olan grupta daha düşük olmak üzere kontrol grubuna göre plazma Oksitosin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık ($z=-4.779$, $p= 0.000$) saptanmıştır. Hasta grubunda 3 annenin Oksitosin değerleri Oksitosin ELISA kiti ölçüm değerinin altında (<15 pg/ml) olduğu için ölçülemedi. SAB tanılı olgular ile sağlıklı kontrollerin plazma Oksitosin düzeyleri Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. SAB ve Kontrol Grubunda Çocuk ve Annelerin Plazma Oksitosin Düzeyleri ve Karşılaştırılması

	SAB (n:30)	Kontrol (n:30)	z	P	ANCOVA ^a		
	Ortanca (%25-%75)	Ortanca (%25-%75)			F	P	ηp^2
Çocuk Oksitosini (pg/ml)	168.44 (124.49-241.51)	170.28(138.90-198.06)	-0.177	0.859*	0.110	0.741 ^{a,**}	0.002
	SAB (n:27)	Kontrol (n:30)					
	Ortanca (%25-%75)	Ortanca (%25-%75)					
Anne Oksitosini (pg/ml)	70.61 (52.44-105.65)	178.31(155.26-248.27)	-4.779	0.000*	44.605	0.000^{a,**}	0.477

n= olgu sayısı, p*= Mann-Whitney U testi p değeri, a Kovaryantlar: VKI, Yaş-yıl, Çocuk için ÇADO-Y MDB puanı, Anne için HDDÖ Puanı
 **: ANCOVA öncesi logaritmik transformasyon yapılmıştır. Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir

6.3.2. SAB olan Çocuk ve Annelerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası Plazma Oksitosin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya aldığımız SAB olan çocukların plazma Oksitosin düzeyleri incelendiğinde; tedavi sonrasında plazma oksitosin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma ($z=-2.808$, $p= 0.005$) saptanmıştır. Çalışmaya aldığımız SAB olan annelerin plazma Oksitosin düzeyleri incelendiğinde; çocuklarının tedavileri sonrası plazma oksitosin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir artış ($z=-3.389$, $p= 0.001$) saptanmıştır. Tedavi sonrasında 4 hasta kendi istekleri ile takipten çıktı. 3.ayın sonunda hiçbir hastada yan etki ya da düşük ilaç etkisi nedeniyle başka bir ilaca geçiş olmadı. Hasta grubunda tedavi öncesinde 3 annenin; tedavi sonrasında 4 çocuğun, 2 annenin Oksitosin değerleri Oksitosin ELISA kiti ölçüm değerinin altında (<15 pg/ml) olduğu için ölçülemedi. SAB tanılı olgular ile sağlıklı kontrollerin plazma Oksitosin düzeyleri Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. SAB olan Çocuk ve Annelerin Tedavi öncesi ve Tedavi sonrası Plazma Oksitosin Düzeyleri ve Karşılaştırılması

	SAB tedavi öncesi (n:30)	SAB tedavi sonrası (n:22)	z	p
	Ortanca (%25-%75)	Ortanca (%25-%75)		
Çocuk Oksitosini (pg/ml)	168.44 (124.49-241.51)	104.47 (64.22-169.60)	-2.808	0.005*
	SAB tedavi öncesi (n:27)	SAB tedavi sonrası (n:24)		
	Ortanca (%25-%75)	Ortanca (%25-%75)		
Anne Oksitosini (pg/ml)	70.61 (52.44-105.65)	303.75 (186.36-364.36)	-3.389	0.001*

n= olgu sayısı, p*= Wilcoxon testi p değeri Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

6.3.3. Plazma Oksitosin Düzeyleri ile Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Arası Korelasyonlar

6.3.3.1 Çocuk ve Annelerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki Plazma Oksitosin Düzeyleri ile Yaş ve BKİ Değerleri Arası Korelasyon

SAB grubundaki çocukların ve annelerin yaş ve BKİ değerleri ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası plazma oksitosin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kontrol grubundaki çocuklarda yaş ve plazma oksitosin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çocukların ve annelerinin yaş ve BKİ değerleri ile tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki plazma oksitosin düzeyleri arasındaki korelasyonlar Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. SAB Olan Çocukların ve Annelerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası Plazma Oksitosin Düzeyleri ile Yaş ve BKİ Arasındaki Korelasyonlar

		Çocuk Plazma Oksitosin Değeri(pg/ml)		Anne Plazma Oksitosin Değeri (pg/ml)	
		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Yaş (yıl)	r	0.001	0.055	-0.030	0.109
	p*	0.995	0.807	0.883	0.611
BKİ	r	-0.212	-0.160	-0.315	-0.055
	p*	0.261	0.477	0.109	0.799
Anne Yaşı	r	0.023	0.083	-0.089	0.082
	p*	0.905	0.715	0.660	0.705
Baba Yaşı	r	-0.70	0.081	-0.112	0.022
	p*	0.712	0.720	0.578	0.919

p*= Spearman korelasyon analizi p değeri, r= korelasyon katsayısı Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir

6.3.3.2 SAB Olan Çocukların ve Annelerinin tedavi öncesi Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi öncesi KGİ Puanları Arası Korelasyon

SAB grubundaki çocukların ve annelerin tedavi öncesi KGİ puanları ile tedavi öncesi plazma oksitosin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çocukların ve annelerinin tedavi öncesi KGİ puanları ile tedavi öncesi plazma oksitosin düzeyleri arasındaki korelasyonlar Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. SAB Olan Çocukların ve Annelerinin tedavi öncesi Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi öncesi KGİ Puanları Arasındaki Korelasyonlar

		Tedavi öncesi Çocuk Plazma Oksitosin Değeri(pg/ml)	Tedavi öncesi Anne Plazma Oksitosin Değeri (pg/ml)
Tedavi öncesi KGİ Puanı	r	-0.149	0.073
	p*	0.431	0.717

p*= Spearman korelasyon analizi p değeri, r= korelasyon katsayısı Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

6.3.3.3 SAB Olan Çocukların ve Annelerinin tedavi sonrası Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi sonrasındaki KGİ Puanları Arası Korelasyon

SAB grubundaki çocukların ve annelerin tedavi sonrası KGİ puanları ile tedavi sonrası plazma oksitosin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çocukların ve annelerinin tedavi sonrası KGİ puanları ile tedavi sonrası plazma oksitosin düzeyleri arasındaki korelasyonlar Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20. SAB Olan Çocukların ve Annelerinin tedavi sonrası Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi sonrasındaki KGİ Puanları Arasındaki Korelasyonlar			
		Tedavi sonrası Çocuk Plazma Oksitosin Değeri(pg/ml)	Tedavi sonrası Anne Plazma Oksitosin Değeri (pg/ml)
Tedavi sonrası KGİ Puanı	r	0.240	-0.279
	p*	0.281	0.186

p*= Spearman korelasyon analizi p değeri, r= korelasyon katsayısı Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir

6.3.3.4 SAB olan çocukların tedavi öncesi Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi öncesi ÇADÖ-Y Puanları Arası Korelasyon

SAB olan çocukların tedavi öncesi plazma oksitosin düzeyleri ile tedavi öncesi ÇADÖ-Y toplam ve alt ölçek puanları arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmek için yapılan korelasyon analizlerinde; SAB olan çocukların tedavi öncesi plazma oksitosin düzeyleri ile tedavi öncesi ÇADÖ-Y OKB puanı arasında sınırda anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.330$, $p=0.075$). SAB olan çocukların tedavi öncesi plazma oksitosin düzeyleri ile tedavi öncesi ÇADÖ-Y toplam puanı, ÇADÖ-Y SAB puanı, ÇADÖ-Y SF puanı, ÇADÖ-Y YAB puanı, ÇADÖ-Y PB puanı, ÇADÖ-Y MDB puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. SAB olan çocukların tedavi öncesi plazma oksitosin düzeyleri ile tedavi öncesi ÇADÖ-Y toplam ve alt ölçek puanları arasındaki korelasyonlar Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. SAB olan Çocukların tedavi öncesi Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi öncesi ÇADÖ-Y Puanları Arasındaki Korelasyonlar

SAB tedavi öncesi		Tedavi öncesi Çocuk Plazma Oksitosin Değeri
ÇADÖ-Y Toplam Puan	r	0.158
	p*	0.405
ÇADÖ-Y SAB Puan	r	0.107
	p*	0.572
ÇADÖ-Y SF Puan	r	0.130
	p*	0.492
ÇADÖ-Y OKB Puan	r	0.330
	p*	0.075
ÇADÖ-Y YAB Puan	r	0.122
	p*	0.520
ÇADÖ-Y PB Puan	r	0.068
	p*	0.721
ÇADÖ-Y MDB Puan	r	0.035
	p*	0.854

p*= Spearman korelasyon analizi p değeri, r= korelasyon katsayısı Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

6.3.3.5 SAB olan çocukların tedavi öncesi Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi öncesi AKDÖ-ÇF, YİYE-II Puanları Arası Korelasyon

SAB olan çocukların tedavi öncesi plazma oksitosin düzeyleri ile tedavi öncesi AKDÖ-ÇF, YİYE-II toplam ve alt ölçek puanları arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmek için yapılan korelasyon analizlerinde; SAB olan çocukların tedavi öncesi plazma oksitosin düzeyleri ile tedavi öncesi YİYE-II toplam puanları arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmış olup ($r = -0.373$, $p = 0.043$); SAB olan çocukların tedavi öncesi plazma oksitosin düzeyleri ile tedavi öncesi YİYE-II Kaygı puanları arasında sınırda anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır ($r = -0.358$, $p = 0.052$). SAB olan çocukların tedavi öncesi plazma oksitosin düzeyleri ile tedavi öncesi AKDÖ-Toplam puan, AKDÖ-Yalnız Kalma puanı, AKDÖ-Terk Edilme puanı, YİYE-kaçınma puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. SAB olan çocukların tedavi öncesi plazma oksitosin düzeyleri

ile tedavi öncesi AKDÖ-ÇF, YİYE-II toplam ve alt ölçek puanları arasındaki korelasyonlar Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22. SAB olan çocukların tedavi öncesi Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi öncesi AKDÖ-ÇF, YİYE-II Puanları Arasındaki Korelasyonlar		
SAB tedavi öncesi		Tedavi öncesi Çocuk Plazma Oksitosin Değeri
AKDÖ-ÇF	r	0.098
	p*	0.605
Toplam Puan	r	0.096
	p*	0.612
AKDÖ-ÇF	r	-0.036
	p*	0.850
Yalnız Kalma Puan	r	-0.372
	p*	0.043
AKDÖ-ÇF Terk Edilme Puan	r	-0.358
	p*	0.052
YİYE-II Toplam Puan	r	-0.139
	p*	0.462
YİYE-II Kaygı Puan	r	
	p*	
YİYE-II Kaçınma Puan	r	
	p*	

p*= Spearman korelasyon analizi p değeri, r= korelasyon katsayısı Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

6.3.3.6 SAB olan çocukların Annelerinin tedavi öncesi Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi öncesi YAAB, HDDÖ, HADÖ Puanları Arası Korelasyon

SAB olan çocukların annelerinin tedavi öncesi plazma oksitosin düzeyleri ile tedavi öncesi YAAB, HDDÖ, HADÖ toplam ve alt ölçek puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. SAB olan çocukların annelerinin tedavi öncesi plazma oksitosin düzeyleri ile tedavi öncesi YAAB, HDDÖ, HADÖ toplam ve alt ölçek puanları arasındaki korelasyonlar Tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23. SAB olan çocukların Annelerinin tedavi öncesi Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi öncesi YAAB, HDDÖ, HADÖ Puanları Arasındaki Korelasyonlar

SAB tedavi öncesi		Tedavi öncesi Anne Plazma Oksitosin Değeri
YAAB Puan	r	0.186
	p*	0.352
HDDÖ Puan	r	0.243
	p*	0.221
HADÖ Toplam Puan	r	0.261
	p*	0.189
HADÖ Psikolojik Puan	r	0.248
	p*	0.213
HADÖ Bedensel Puan	r	0.182
	p*	0.363

p*= Spearman korelasyon analizi p değeri, r= korelasyon katsayısı Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

6.3.3.7 SAB olan çocukların tedavi sonrası Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi sonrası ÇADÖ-Y Puanları Arası Korelasyon

SAB olan çocukların tedavi sonrasındaki plazma oksitosin düzeyleri ile tedavi sonrası ÇADÖ-Y toplam puanı, ÇADÖ-Y SAB puanı, ÇADÖ-Y SF puanı, ÇADÖ-Y OKB puanı ÇADÖ-Y YAB puan, ÇADÖ-Y PB puanı, ÇADÖ-Y MDB puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. SAB olan çocukların tedavi sonrasındaki plazma oksitosin düzeyleri ile tedavi sonrası ÇADÖ-Y toplam ve alt ölçek puanları arasındaki korelasyonlar Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24. SAB olan Çocukların tedavi sonrası Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi sonrası ÇADÖ-Y Puanları Arasındaki Korelasyonlar

SAB tedavi sonrası		Tedavi sonrası Çocuk Plazma Oksitosin Değeri
ÇADÖ-Y Toplam Puan	r	-0.108
	p*	0.632
ÇADÖ-Y SAB Puan	r	0.190
	p*	0.397
ÇADÖ-Y SF Puan	r	-0.161
	p*	0.475
ÇADÖ-Y OKB Puan	r	-0.249
	p*	0.263
ÇADÖ-Y YAB Puan	r	0.105
	p*	0.641
ÇADÖ-Y PB Puan	r	-0.079
	p*	0.726
ÇADÖ-Y MDB Puan	r	-0.117
	p*	0.603

p*= Spearman korelasyon analizi p değeri, r= korelasyon katsayısı Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

6.3.3.8 SAB olan çocukların tedavi sonrası Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi sonrası AKDÖ-ÇF, YİYE-II Puanları Arası Korelasyon

SAB olan çocukların tedavi sonrasındaki plazma oksitosin düzeyleri ile tedavi sonrası AKDÖ Toplam puan, AKDÖ Yalnız Kalma puanı, AKDÖ-Terk Edilme puanı, YİYE toplam puan, YİYE kaygı puanı ve YİYE kaçınma puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. SAB olan çocukların tedavi sonrasındaki plazma oksitosin düzeyleri ile tedavi sonrası AKDÖ-ÇF, YİYE-II toplam ve alt ölçek puanları arasındaki korelasyonlar Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25. SAB olan çocukların tedavi sonrası Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi sonrası AKDÖ-ÇF, YİYE-II Puanları Arasındaki Korelasyonlar

SAB tedavi sonrası		Tedavi sonrası Çocuk Plazma Oksitosin Değeri
AKDÖ-ÇF Toplam Puan	r	0.292
	p*	0.187
AKDÖ-ÇF Yalnız Kalma Puan	r	0.205
	p*	0.361
AKDÖ-ÇF Terk Edilme Puan	r	0.329
	p*	0.135
YİYE-II Toplam Puan	r	0.081
	p*	0.720
YİYE-II Kaygı Puan	r	0.214
	p*	0.339
YİYE-II Kaçınma Puan	r	-0.194
	p*	0.387

p*= Spearman korelasyon analizi p değeri, r= korelasyon katsayısı Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

6.3.3.9 SAB olan çocukların Plazma Oksitosin Düzeyleri Değişimi ile ÇADÖ-Y-Toplam Puan, AKDÖ-ÇF Puanı, YİYE-Toplam Puan Değişimleri Arası Korelasyon

SAB olan çocukların plazma oksitosin düzeyleri değişimi ile ÇADÖ-Y-Toplam puan değişimi arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon ($r=0.525$, $p=0.012$) saptanmıştır. SAB olan çocukların plazma oksitosin düzeyleri değişimi ile AKDÖ-ÇF Toplam puan değişimi, YİYE-II toplam puan değişimi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. SAB olan çocukların plazma oksitosin düzeyleri değişimi ile ÇADÖ-Y-Toplam Puan, AKDÖ-ÇF Puanı, YİYE-II toplam puan değişimleri arasındaki korelasyonlar Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26. SAB olan çocukların Plazma Oksitosin Düzeyleri Değişimi ile ÇADÖ-Y-Toplam Puan, AKDÖ-ÇF Puanı, YİYE-Toplam Puan Değişimleri Arasındaki Korelasyonlar

SAB		Çocuk Plazma Oksitosin Düzeyi Değişimi
ÇADÖ-Y Toplam Puan Değişimi	r	0.525
	p*	0.012
AKDÖ-ÇF Toplam Puan Değişimi	r	0.398
	p*	0.066
YİYE-II Toplam Puan Değişimi	r	0.135
	p*	0.551

p*= Spearman korelasyon analizi p değeri, r= korelasyon katsayısı Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

6.3.3.10 SAB olan çocukların Annelerinin tedavi sonrası Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi sonrası YAAB, HDDÖ, HADÖ Puanları Arası Korelasyon

SAB olan çocukların annelerinin tedavi sonrasındaki plazma oksitosin düzeyleri ile tedavi sonrası YAAB, HDDÖ, HADÖ toplam ve alt ölçek puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. SAB olan çocukların annelerinin tedavi sonrasındaki plazma oksitosin düzeyleri ile tedavi sonrası YAAB, HDDÖ, HADÖ toplam ve alt ölçek puanları arasındaki korelasyonlar Tablo 27'de gösterilmiştir.

Tablo 27. SAB olan çocukların annelerinin tedavi sonrası Plazma Oksitosin Düzeyleri ile tedavi sonrası YAAB, HDDÖ, HADÖ Puanları Arasındaki Korelasyonlar

SAB tedavi sonrası		Tedavi sonrası Anne Plazma Oksitosin Değeri
YAAB Puan	r	-0.037
	p*	0.862
HDDÖ Puan	r	0.013
	p*	0.952
HADÖ Toplam Puan	r	0.023
	p*	0.915
HADÖ Psikolojik Puan	r	0.102
	p*	0.635
HADÖ Bedensel Puan	r	0.081
	p*	0.708

p*= Spearman korelasyon analizi p değeri, r= korelasyon katsayısı Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

6.3.3.11 SAB olan çocukların Annelerinin Plazma Oksitosin Düzeyleri Değişimi ile YAAB, HDDÖ, HADÖ Puan Değişimleri Arasındaki Korelasyonlar

SAB olan çocukların annelerinin plazma oksitosin düzeyleri değişimi ile tedavi sonrası YAAB, HDDÖ, HADÖ puanları değişimi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. SAB olan çocukların annelerinin plazma oksitosin düzeyleri değişimi ile YAAB, HDDÖ, HADÖ puanları değişimi arasındaki korelasyonlar Tablo 28'de gösterilmiştir.

Tablo 28. SAB olan çocukların annelerinin Plazma Oksitosin Düzeyleri Değişimi ile YAAB, HDDÖ, HADÖ Puanları Değişimleri Arasındaki Korelasyonlar

SAB olan çocukların Annelerinin;		Anne Plazma Oksitosin Düzeyi Değişimi
YAAB Puan Değişimi	r	-0.010
	p*	0.965
HDDÖ Puan Değişimi	r	-0.173
	p*	0.453
HADÖ Toplam Puan Değişimi	r	-0.057
	p*	0.807

p*= Spearman korelasyon analizi p değeri, r= korelasyon katsayısı Not: İstatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar kalın gösterilmiştir.

7. TARTIŞMA

Seperasyon anksiyetesi çocuklarda sık görülen anksiyete bozukluklarından biridir ve potansiyel etyolojik faktörlerinden biri güvensiz bağlanmadır(8). İnsanlarda bağlanma için gerekli bir nöropeptid oksitosindir ve anksiyolitik etkileri bulunmaktadır(13,14,16,20). Oksitosinin bağlanma konusundaki fonksiyonu ve güvensiz bağlanmanın seperasyon anksiyetesindeki yeri düşünüldüğünde oksitosin düzeylerini ölçmek, seperasyon anksiyetesinin biyolojik temellerini aydınlatmakta faydalı olacaktır. Aynı zamanda anksiyete bozukluklarının tanı, takip ve tedavisinde daha etkili ve kişiselleştirilmiş tedavi imkânlarına ulaşmak için biyolojik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır(22). Literatürde çocuk ve ergen popülasyonunda yapılan mevcut çalışmalar sadece seperasyon anksiyetesi ile olan bir örneklem ile değil, diğer anksiyete bozukluklarının da yer aldığı heterojen bir grup ile yapılmıştır. Bu çalışmamızda seperasyon anksiyetesi olan çocukların ve bu çocukların ebeveynlerinin plazma oksitosin düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırmayı, seperasyon anksiyeteli çocuklar ve annelerindeki oksitosin düzeylerinin tedaviden 3 ay sonra anksiyetedeği değişimle ilişkisini incelenmeyi amaçladık. Çalışmamızın seperasyon anksiyetesinin biyolojik temellerinin daha iyi açıklanmasına katkı sunacağını düşünmekteyiz. Aynı zamanda tedavi sonrası oksitosin düzeylerindeki değişimin saptanması bu olguların takibi ve ileri tedaviler için fikir verebilir.

Çalışmamızın sonuçlarını katılımcılar ve annelerinin sosyodemografik verilere ilişkin bulgular, katılımcıların klinik özelliklere ilişkin bulgular, katılımcıların ve annelerinin ölçeklerinden elde edilen veriler ve katılımcıların ve annelerinin oksitosin düzeylerine ilişkin biyokimyasal veriler olmak üzere 3 grupta tartıştık.

7.1 Sosyodemografik Verilere İlişkin Bulgular

Çalışmanın örneklemini İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran seperasyon anksiyetesi tanısı alan 6-12 yaş arası 30 çocuk ve anneleri ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş kontrol grubu 30 çocuk ile annelerinden oluşmaktadır. SAB tanılı 30 olgunun 18'i (%60.0) erkek, 12'si (%40.0) kız olmak üzere erkek/kız oranı 1.5 olarak belirlenmiştir. Literatüre bakıldığında farklı çalışmalarda kızlarda daha sık olduğunu belirten çalışmalar olmakla beraber; cinsiyetler arası fark olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır(1,38-40,42,43). Ülkemizde 166 çocukla

yapılan bir çalışmada erkeklerde daha sık saptanmış olup erkek/kız oranı 1.55 olarak bulunmuştur(44). Çalışmamızdaki erkek-kız oranı ülkemizde yapılan çalışmayla uyumlu bulunmuştur. Erkek-kız oranının genel literatürle farklı olmasının nedeninin kültürel faktörlerle ilişkili olabileceği, erkek çocuklarında ayrılmayla ilgili kaygıların kızlara göre daha az tolere edildiği ve daha fazla olarak hastane başvurularına neden olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda SAB tanısı alan grubun yaş ortanca değeri 8.83 olarak bulunmuştur. Literatürde seperasyon anksiyetesinin görülme yaşı ve ilk tedaviye başvuru yaşı farklı çalışmalarda 7 ile 10.9 arasında değişmektedir(5–7,39,45). Çalışmamızda seperasyon anksiyetesinin başlangıç yaşı ile ilgili bir değerlendirme yapılmamış olmakla birlikte tüm olgular ilk başvuru yapan kişileri kapsamaktaydı. Tedavi için ilk başvuru yaşının literatüre benzer olduğu görülmektedir.

Ders başarısı hasta grubunda daha düşük olmak üzere gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir. Çalışmamızdaki ders başarısının düşüklüğü literatürle uyumlu bulunmuştur(226). Bu olguların seperasyon anksiyetesi nedeniyle okula devam konusunda zorlandıkları, anksiyetenin öğrenme süreçlerini kettlediği, bu nedenle ders başarılarının daha düşük olduğunu düşünmekteyiz.

İki grup arasında boy, kardeş sayısı, kronik hastalıklar, baba eğitim düzeyi, babada ruhsal hastalık öyküsü, ebeveynlerde kronik hastalık, ebeveynlerde sigara ve alkol kullanımı, aile bütünlüğü açısından yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır. İki grup arasında BKİ açısından yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. İki grup arasında kilo açısından yapılan analizlerde istatistiksel olarak sınırda anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Literatürde seperasyon anksiyeteli çocuklarda BKİ ve kilo açısından bir çalışmaya bildiğimiz kadarıyla rastlanmamıştır. Bu çocuklarda primer bakımveren ile ayrımlaşma bireyleşme zorluklarının beslenme alışkanlıklarını da etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz. Bu durumun ileri çalışmalar ile aydınlatılması yararlı olabilir.

Olguların ebeveynlerinin demografik özellikleri göz önüne alınarak yapılan analizlerde gruplar arasında baba yaşları için anlamlı farklılık saptanmakla beraber anne yaşları için anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Literatürde bilindiği kadarıyla seperasyon anksiyeteli çocukların anne baba yaşlarına dair veriler bulunmamakla beraber örneklem sayısının kısıtlılığı nedeniyle daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Anne eğitim düzeyi hasta grubunda daha düşük olmak üzere, gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir. Düşük anne

eğitim düzeyinin seperasyon anksiyetesinde risk faktörü olduğu bilinmektedir(227). Düşük anne eğitim düzeyi bulgularımız literatürle uyumlu bulunmuştur. Anne ruhsal hastalığı hasta grubunda daha fazla olmak üzere anlamlı farklılık göstermemiştir. Literatürde anne psikopatolojisinin çocuklarda seperasyon anksiyetesi için risk oluşturduğunu bildiren birçok çalışma bulunmaktadır(55–57). Annede ruhsal hastalığın farklılık göstermemesinin nedeni örneklem sayımızın az olmasından kaynaklanabilir; bu konuda daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ailelerin gelir düzeyinde hasta grubunda daha düşük olmak üzere gruplar arasında farklılık saptanmıştır. Çalışmamızda SAB olan olguların %40'ında düşük sosyoekonomik düzey saptanmıştır. Last ve arkadaşlarının 84 SAB olan olgunun dâhil olduğu bir çalışmada olguların % 52.4'ünün düşük sosyoekonomik düzeyde olduğu, 48 SAB olan olgunun dâhil olduğu bir çalışmada olguların % 68'inin düşük sosyoekonomik düzeyde olduğu bulunmuştur(43,45).

Olguların gebelik ve doğum bilgileri göz önüne alınarak yapılan analizlerde, istemli gebelik hasta grubunda daha fazla olmak üzere iki grup arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Bir çalışmada gebeliğin istemli olmasının güvenli bağlanmayla ilişkisi incelenmiş ancak bu iki değişken arasında ilişki saptanmamıştır(228). Güvensiz bağlanmanın seperasyon anksiyetesi etyolojisindeki yeri düşünüldüğünde istemli gebeliğin bu verilerle seperasyon anksiyetesini öngörmediği ancak daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir. Doğum sonrası 0-2 yaş arası anne bebek ayrılığı hasta grubunda daha fazla olmak üzere iki grup arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Literatürde yenidoğanlarda bağlanma temelli yaklaşımları inceleyen bir derlemede yenidoğanın anneden ayrılmasıyla bağlanmanın olumsuz etkilenebileceği gösterilmiştir(229).

7.2 Klinik Özelliklere İlişkin Bulgular

Çalışmamızda SAB tanılı olguların ve kontrol grubunun olası klinik tanı profili ve eş tanımlarını belirlemek amacıyla OSB tanılı olgular dışlanarak ÇDŞG- ŞY-T DSM-5 uygulanmıştır. 30 SAB tanılı çocuğun 23'ünde (%76.7) yaşam boyu, 22'inde (%73.3) şimdi herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü mevcuttu. Yapılan farklı çalışmalarda farklı oranların görüldüğü; yapılan bir çalışmada seperasyon anksiyetesiyle birlikte %65.3 oranında eştanının görüldüğü(102); Foley ve arkadaşlarının yaptığı 161 seperasyon anksiyeteli çocukla yapılan

başka bir çalışmada %26'sında eştanı görüldüğü bildirilmiştir(39). Bizim çalışmamızda yüksek oranda eş tanı görülmesinin nedeni üniversite hastanesi olmasından ötürü daha karmaşık vakaların tarafımıza başvurmamasından kaynaklı olabilir. SAB olan çocukların şimdiki eşlik eden tanılarında, 10' unda (%33.3) DEHB, 9' unda (%30.0) OKB, 8' inde (%26.7) ÖF, 6' sında (%20.0) SF, 3' ünde (%10.0) YAB, 4' ünde (%13.3) Enürezis, 2'sinde (%6.7) Enkoprezis, 1' inde (%3.3) Tik Bozuklukları mevcuttu. Literatüre bakıldığında farklı eş tanıları oranları görülmekle birlikte; yapılan bir çalışmada en sık görülen eştanıların %19.3 sıklıkla ÖF'lerin olduğu, %16.4 ile KOKGB'unun eşlik ettiği(102); yapılan bir başka çalışmada en sık görülen eş tanıların YAB, depresif bozukluk, ÖF, DEHB, KOKGB ve davranım bozukluğu olduğu(39); Last ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %16.7 sıklığında depresif bozukluk, %8.3 bir anksiyete bozukluğu, %8.3 dürtü kontrol bozuklukları eştanıları saptandığı(103); Spence ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada en sık görülen eş tanıların %28.9 sıklık ile DEHB, %23.6 sıklık ile major depresif bozukluk, %19.4 sıklık ile YAB, %18.2 sıklık ile SF, %10.4 sıklık ile OKB, %9.9 sıklık ile davranım bozukluğu olduğu saptanmıştır(40). SAB grubunda yaşam boyunda Özgül Fobilerin sıklığı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptanmış olup, şimdiki tanılarda ise SAB grubunda Özgül Fobiler ve OKB sıklığı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Literatürde yapılan bir çalışmada en sık görülen eştanıların ÖF'lerin olduğu(102); başka bir çalışmada en sık görülen eş tanıların DEHB olduğu, %10.4 sıklık ile OKB'nin de sık olarak görüldüğü saptanmıştır(40). Çalışmamızda ÇADÖ-Y SAB, ÇADÖ-Y SF, ÇADÖ-Y OKB, ÇADÖ-Y PB, ÇADÖ-Y YAB, ÇADÖ-Y MDB, ÇADÖ-Y toplam Puanları SAB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda AKDÖ-ÇF Toplam Puanı, AKDÖ-ÇF Yalnız Kalma Puanı ve AKDÖ-ÇF Terk Edilme Puanı SAB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Literatürde de benzer şekilde SAB'ye eş tanı olarak farklı çalışmalarda farklı oranlarda olmak üzere sık olarak YAB, SF, MDB, OKB eşlik ettiği görülmüştür(39,40,103).

Çalışmamızda YİYE-II Kaygı Puanı SAB grubunda kontrol grubuna göre sınırda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Güvensiz bağlanma çocuklarda anksiyete bozuklukları için potansiyel etyolojik faktörlerden biridir(8). Özellikle kaygılı-ambivalan bağlanma gösteren çocuklarda daha fazla seperasyon anksiyetesi görülmüştür(93). Bulgularımız literatürdeki verilerle uyumludur.

Çalışmamızda annelere uyguladığımız HADÖ Psikolojik Puan, HADÖ Toplam Puan ve HADÖ Bedensel Puan SAB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek

saptanmıştır. Literatürde ebeveyn psikopatolojisini inceleyen birçok çalışmada ebeveynlerinde panik bozukluk olan çocuklarda seperasyon anksiyetesi riskinin arttığı saptanmıştır(55–57). Capps ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise agorafobili annesi olan çocuklarda daha fazla seperasyon anksiyetesi bozukluğu saptanmıştır(59). Seperasyon anksiyeteli çocukların annelerinde yaşam boyu herhangi bir anksiyete bozukluğu görülme sıklığı %82 bulunmuştur ve annelerin %57’sinde herhangi bir anksiyete bozukluğu çocuklarında anksiyete bozukluğuyla eş zamanlı olarak ortaya çıkmıştır(60). Yapılan bir başka çalışmada annede anksiyete bozukluğu olması çocuklarda anksiyete bozukluğunu artırırken babada anksiyete bozukluğu olması artırmamaktadır(61). SAB olan çocukların annelerinde anksiyete bozukluğu görülme sıklığı literatürdeki verilerle uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda annelere uyguladığımız YAAA puanlarında SAB olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Literatürde bu konuda yapılan bir çalışmada seperasyon anksiyeteli çocukların ailelerinde %63 sıklıkta yetişkin ayrılma anksiyetesi bozukluğu saptanmıştır(62). Bulgularımızın literatürle farklı olmasının nedeni annelerin seperasyon anksiyetesini değerlendirmek için yapılandırılmış bir görüşmenin yapılmamış olması, sadece ölçekle değerlendirilmiş olması ve örneklem sayısının az olmasından kaynaklanabilir. Literatürde ebeveynlerde anksiyete bozukluğunun bulunmasının, çocuklarda seperasyon anksiyetesi görülmesi üzerine hem genetik hem çevresel faktörlerle etkili olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır(50,57). Kontrolcü, müdahaleci ve daha az kabul edici ebeveyn tutumları, annenin aşırı eleştirel olması ve aşırı duygusal katılımı çocuklarda anksiyete bozukluğunu artırmaktadır(50,84–86). Seperasyon anksiyeteli çocukların ebeveynlerinin özellikle ayrılık anlarında çocukların anksiyeteleriyle ilgili daha çok işlevsel olmayan bilişlere sahip oldukları, daha az ebeveyn öz yeterliliğine sahip oldukları ve ebeveynlerin, çocuklarından ayrılma anlarında kaçınmayı pekiştirdikleri(5); anksiyeteli çocukların belirsiz durumları daha çok tehdit verici olarak yorumladıkları ve daha çok kaçındıkları, ebeveynlerinin de bu kaçınmaları daha çok pekiştirdiği(87,88); aynı zamanda anksiyeteli çocukların ebeveynlerinin daha az problem çözme ve iletişim becerilerinin olduğu; anksiyeteli çocukların da ebeveynlerini rol model olarak kaygıyı öğrendikleri saptanmıştır(89,90).

Çalışmamızda SAB olan çocukların Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş Formu (ÇADÖ-Y) SAB puanı, Ayrılık Kaygısı Değerlendirme Ölçeği (AKDÖ-ÇF) toplam puanı, AKDÖ-ÇF yalnız kalma puanı ve AKDÖ-ÇF terk edilme puanı tedavi sonrası anlamlı düzeyde bir azalma göstermiştir. Çalışmaya aldığımız SAB olan çocukların

SAB şiddeti Klinik Global İzlem ölçeği (KGİ) ile değerlendirilmiş olup KGİ puanları tedavi sonrası anlamlı düzeyde bir azalma göstermiştir. Literatüre bakıldığında Birmaher ve arkadaşlarının yaptığı seperasyon anksiyetesi bozukluğu tanısı da içeren 74 çocuktan oluşan bir çalışmada ilaç tedavisiyle beraber KGİ hastalık şiddeti puanları ve anksiyete semptomları ölçek puanları tedavi yanıtı olarak anlamlı olarak azalma göstermiştir(113). Pediatrik Psikofarmakoloji Anksiyete Çalışma Grubu Araştırma Birimi tarafından yapılan içinde seperasyon anksiyete bozukluğu tanısı da olan 128 çocuk ve ergenin dâhil edildiği tedavi yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada pediatrik anksiyete derecelendirme ölçeğinde anksiyete puanlarında anlamlı olarak düşme ve KGİ ölçeği düzelme puanlarında anlamlı bir artma saptanmıştır(114). CAMS çalışmasında seperasyon anksiyetesi bozukluğu tanısı da olan 7-17 yaş arasında 488 çocuk ve ergenin dahil olduğu tedavi yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada KGİ ölçeği düzelme puanlarında anlamlı bir artma saptanmıştır(116). Seperasyon anksiyeteli 20 çocukla yapılan tedavi yanıtının değerlendirildiği bir diğer çalışmada çocuğun, ailenin, öğretmeninin, klinisyenin doldurduğu anksiyete ölçeklerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır(117). Birmaher ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 7- 17 yaş arasında seperasyon, sosyal, yaygın anksiyete bozukluğu tanıları olan 74 çocuğun dahil olduğu bir takip çalışmasında fluoksetin (%61) verilen grupta plaseboya (%35) göre anksiyete semptomları anlamlı olarak azalmış ve işlevsellik tedavi yanıtı sonrası anlamlı olarak artmıştır; 1 yıllık takiplerinde de tedavi kazanımları korunmuştur(113). Çalışmamız her ne kadar çift kör plasebo kontrollü bir çalışma olamamakla birlikte bulgularımız ve literatür verileri SAB'nun tedavisinde Fluoksetinin etkili olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda SAB olan çocukların annelerinin Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ) Toplam Puan ve HADÖ Bedensel Puan ve HADÖ Psikolojik Puanı; çocuklarının tedavisi sonrası anlamlı düzeyde bir azalma göstermiştir. Literatürde yapılan birçok çalışmada seperasyon anksiyeteli çocukların annelerinde herhangi bir anksiyete bozukluğu görülme riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır(55–57,59,60,62). Bildiğimiz kadarıyla literatürde SAB olan çocukların ilaç tedavisi ve takibi sonrasında eş zamanlı ilaç tedavisi kullanmayan annelerinin anksiyete düzeylerindeki değişimi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. %34'ünün seperasyon anksiyeteli çocuktan oluştuğu 119 çocukla yapılan BDT tedavisi çalışmasında takip sonrası hem çocuğun hem de annenin anksiyetesinin anlamlı olarak azaldığı(230); benzer şekilde 8 seperasyon anksiyeteli çocuğun içinde yer aldığı 67 anksiyeteli çocukla yapılan bir BDT tedavisi çalışmasında; tedavi sonrasında hem çocuğun

hem de annenin anksiyetesi anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir(128). Seperasyon anksiyetesi bozukluğu olan 5 çocuğun da olduğu 17 çocukla yapılan BDT etkinliğini değerlendiren bir takip çalışmasında ebeveynler de BDT'ye dahil edilmiş olup; tedavi sonrasında hem çocukların hem de ebeveynlerin anksiyetesinde anlamlı bir azalma saptanmıştır(231). Bir başka çalışmada 47 seperasyon anksiyeteli çocuğun içinde yer aldığı 161 çocukla yapılan, ebeveynlerin de BDT sürecine dahil edildiği bir çalışmada tedavi sonrası çocuğun ve annenin anksiyetesinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır(127). 254 anksiyeteli çocuğun dâhil edildiği BDT tedavisinin etkinliğini inceleyen bir çalışmada tedavi sonrası daha düşük çocuk kaygısı, daha düşük ebeveyn kaygısıyla anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur(232). Bulgularımız sadece BDT gibi yapılandırılmış psikoterapiler ile değil ilaç ile tedavi edilen çocuklarda da çocuklarla paralel annelerin kaygı düzeylerinin azaldığını göstermektedir.

7.3 Oksitosin Düzeyleri

Çalışmamızda SAB olan çocukların plazma Oksitosin düzeyleri ile kontrol grubu arasında bir farklılık saptanmamıştır ve SAB olan çocukların tedavi sonrası plazma Oksitosin düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır. Çalışmamızda SAB olan çocukların annelerinin tedavi öncesi plazma Oksitosin düzeyleri kontrol grubunun annelerine göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ve SAB olan çocukların annelerinin plazma Oksitosin düzeyleri çocuklarının tedavi sonrası anlamlı olarak artmıştır. SAB olan çocukların plazma oksitosin düzeyleri değişimi ile Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş (ÇADÖ-Y) Toplam puan değişimi arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. SAB olan çocukların tedavi öncesi plazma oksitosin düzeyleri ile tedavi öncesi Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri-II-Orta Çocukluk Dönemi (YİYE-II) toplam puanları arasında anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmış olup, YİYE-II toplam puanı yüksek olanlarda plazma oksitosin düzeyleri daha düşük saptanmıştır. Benzer şekilde SAB olan çocukların tedavi öncesi plazma oksitosin düzeyleri ile tedavi öncesi YİYE-II Kaygı puanları arasında sınırda anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmış olup, YİYE-II kaygı puanı yüksek olanlarda plazma oksitosin düzeyleri daha düşük saptanmıştır.

Oksitosin 9 aminoasitten oluşan hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerde magnosellüler nöronlarında üretilen nöropeptid yapıda bir hormondur(178). Oksitosinin vücudumuzda merkezi ve periferik olarak birçok önemli rolü vardır. Periferik

olarak doğum esnasında uterusu kasar, laktasyon sırasında meme bezlerinden süt salgılatır, üreme sisteminde rol oynar(182). Prososyal bir hormon olan oksitosin merkezi olarak ise anne-çocuk bağlanmasında, eşler arası bağlanmada, güven ilişkisinde, sosyal ipuçlarına daha fazla dikkat gösterilmesinde, sosyal bilgilerin bilişsel olarak işlenmesinin artmasında ve sosyal katılım davranışının artmasında önemli bir rol oynar(21,151,180). Aynı zamanda oksitosin sosyal strese maruz kalmayı takiben kortizol düzeylerini düşürür, beyin gelişimi ve nöroplastisite üzerinde önemli etkileri bulunur(20), anksiyolitik etki gösterir(16,19–21), duygusal yüzlerle uyarımı takiben artan amigdala aktivitesini modüle eder(183).

Çalışmamızda çocukların plazma oksitosin düzeyleri SAB olan grup ile kontrol grubu arasında farklılık göstermemiştir. Ancak SAB olan olgularda plazma oksitosin düzeyi tedavi sonrası 3. ayda anlamlı düzeyde azalma göstermiştir. Literatürde bildiğimiz kadarıyla kontrol grubunun da bulunduğu primer tanı olarak seperasyon anksiyetesi olan çocuklarda ve annelerinde plazma oksitosin düzeyi bakılan bir çalışma bulunmamaktadır. Şimdiye kadar oksitosinin farklı psikopatolojilerle ilişkisine dair birçok çalışma yapılmıştır(233–236) ve çalışmalarda oksitosin düzeyleri farklı vücut sıvılarında bakılmıştır(184). Oksitosinin bağlanma üzerindeki rolü ve güvensiz bağlanmanın anksiyete bozukluğunun etyolojisinde yer aldığı düşünüldüğünde burada anksiyete bozukluklarında oksitosin düzeyi bakılan çalışmalar incelenmiştir. Çocuk ve ergenlerde seperasyon anksiyetesi ve oksitosin düzeylerini inceleyen az sayıda çalışma vardır; içinde seperasyon anksiyeteli çocukların da bulunduğu anksiyeteli 50 çocukla yapılan bir çalışmada seperasyon anksiyeteli çocuklarda ölçülen tükürük oksitosini diğer anksiyete bozukluklarına göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuş, seperasyon anksiyetesi şiddeti ile oksitosin düzeylerinin ve aile uyumu puanları ile tükürük oksitosin düzeylerinin de negatif ilişkili olduğu saptanmıştır(27). Yazarlar bu bulguyu daha düşük oksitosin düzeyleri anksiyeteye cevap olarak daha fazla bağlanma tepkisiyle ilgili olabileceği şeklinde açıklamışlardır(27). Lebowitz ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada oksitosin düzeyleri tükürükten bakılmıştır, birçok çalışmada tükürük oksitosini ile plazma ve BOS oksitosin düzeylerinin arasında ilişki olup olmadığıyla ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. Tükürük oksitosinin, oksitosinin ölçülebileceği miktarlarda olmadığı, kişiler arası farklılık gösterebildiği ve aynı kişide bile farklı sonuçlar verebilmesi nedeniyle geçerli bir biyolojik belirteç olmayabileceği düşünülmüştür(237). Tükürük oksitosini ile BOS oksitosini arasındaki ilişki netleşmemiş olup bu konuda daha fazla çalışma gerekmektedir(27). Literatürde tükürük ve plazma oksitosin düzeyi arasındaki ilişki de incelenmiştir; yapılan bir çalışmada 3 farklı

zamandaki tükürük ve plazma oksitosin düzeyi arasındaki ilişki incelenmiş olup hiçbirinde bir ilişki saptanmamıştır(238), üç farklı çalışmada tükürük ve plazma oksitosin düzeyi birbiriyle ilişkili olduğu saptanmıştır(239–241). Plazma oksitosin düzeylerinin BOS oksitosin düzeylerini anlamlı ve pozitif olarak korele olduğu(22); bir diğer çalışmada intranazal oksitosin uygulamasını takiben plazmada oksitosin seviyeleri arttığı, oksitosinin BOS'a geçtiği, beyin dokularına ulaştığı gösterilmiştir(242). Ayrıca Lebowitz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kontrol grubu bulunmamaktadır; seperasyon anksiyetesindeki oksitosin düzeyleri sağlıklı çocuklarla değil; diğer anksiyete bozukluklarıyla karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızda ise oksitosin düzeylerinin plazmada bakılmış olması ve sağlıklı bir kontrol grubuyla karşılaştırılmış olmasıyla çalışmamızı değerli kılmaktadır. Literatürde şimdiye kadar bildiğimiz kadarıyla bir çalışma haricinde SAB olan hastaların olduğu oksitosin düzeyi bakılan çalışmalarda kontrol grubu bulunmamaktadır(27,31–33). Türkiye’de yapılan 9 seperasyon anksiyeteli olguyu da içeren anksiyeteli ergenlerle yapılan bir çalışmada bakılan oksitosin düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırılmış; oksitosin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(243). Bu çalışmada esas olarak SF’si olan hastalar diğer anksiyete bozuklukları ve kontrol grubuyla karşılaştırılmış, diğer anksiyete bozuklukları bir grupta incelenmiş olup alt grup olarak SAB olan hastaların kontrol grubuyla oksitosin düzeyleri karşılaştırılmamıştır. Literatürde oksitosin düzeyi bakılan çalışmaların çoğu genel kaygıya odaklanmıştır, spesifik anksiyete bozukluklarında oksitosin daha az çalışılmıştır(27). Anksiyete bozukluğu olan hastalarla yapılan çalışmaların bazılarında plazma oksitosin düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek(28,243) saptanırken; bazılarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır(29,198,206). Hoge ve arkadaşlarının SF olan erişkinlerle yaptığı bir çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla oksitosin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamış; ancak SF semptom şiddeti ve sosyal ilişkilerden memnuniyetsizlik anlamlı olarak daha yüksek oksitosin düzeyiyle ilişkilendirilmiştir ve yüksek oksitosin düzeyini oksitosin reseptörlerinin işlev bozukluğu karşısında telafi edici bir mekanizma olabileceğini varsaymışlardır(206). 23 SF tanısı olan erişkin erkeklerle yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla oksitosin düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır; yaş ve eğitim yılı kontrol edildikten sonra, daha yüksek oksitosin seviyelerinin daha fazla Liebowitz Sosyal Anksiyete Ölçeği skorlarıyla anlamlı olarak ilişkili olduğu; bunun nedeninin ise yine oksitosinin sosyal anksiyete semptomlarını azaltmak için yetersiz bir telafi edici girişim olabileceği düşünülmüştür(28). Premenstrüel Disforik Bozukluk tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada panikojenik ajan verilen grupta tetiklenen panik belirtisiyle oksitosin yanıtı artmıştır;

ancak kontrol grubunda da oksitosin düzeyinin artmasıyla bu durumun spesifik olmaması ve enjeksiyonun sebep olduğu kaygıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür(208). Literatürde farklı popülasyonlarda yapılan bazı çalışmalarda anksiyete skorları ile oksitosin düzeyi arasında negatif ilişki saptanırken(22,23,196,199,201–204,243); bazı çalışmalarda pozitif bir ilişki saptanmış(28,206); bir çalışmada ise ilişkili olmadığı bulunmuştur(205). 473 sağlıklı erişkinle yapılan bir çalışmada genel kaygı puanları, oksitosin seviyesi daha yüksek olan erkeklerde anlamlı olarak düşük saptanmıştır, kadınlarda böyle bir farklılık saptanmamıştır; bu durum oksitosinin anksiyolitik etkilerini erkeklerde desteklemiştir; kadınlarda daha yüksek oksitosin düzeyleri bağlanma kaygısıyla ilişkili bulunmuştur; bunun sebebinin annelerin bebeğe bağlanmada primer rol oynamalarıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür(23). Scantamburlo ve arkadaşları oksitosin düzeyi ve anksiyete arasındaki negatif ilişkiyi oksitosinin stres yanıtını azaltması ve HPA ekseninin psikojenik stresörlere tepkisini azaltmasıyla açıklamıştır(199). Gordon ve arkadaşları ise oksitosin düzeyi ve anksiyete arasındaki negatif ilişkiyi oksitosinin stres önleme özelliği ve bağlanmadaki rolüyle açıklamıştır(205). Stuebe ve arkadaşlarının emziren 52 anneyle yaptığı bir çalışmada daha yüksek anksiyete ve depresyon skorları, beslenme sırasında daha düşük oksitosinle ilişkili olduğunu; oksitosin düzeyinin düşüklüğünün annedeki duygudurum değişikliğinin HPA aksının iyileşmesini geciktirdiği için olabileceğini açıklamıştır(203). Bu bilgiler oksitosin düzeyinin anksiyetede biyolojik belirteç olabileceğini düşündürmektedir(22).

Literatürde SAB olan çocuk veya erişkinlerin tedavi takibinin yapıldığı, müdahale öncesi ve sonrası oksitosin düzeyleri bakılan az sayıda çalışma bulunmaktadır. SAB olan erişkin hastalarda yapılan bu çalışmada bağlanma temelli yapılan bir terapi sonrasında tükürük oksitosin düzeylerinde anlamlı olmasa da bir azalma saptanmıştır; anlamlı değişikliğin olmaması örneklem grubu oldukça az olmasıyla açıklanmıştır, oksitosinin SAB olan hastalarda biyolojik belirteç olarak kullanılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür(32). 38 SF tanısı olan erişkinle yapılan bir çalışmada “güven oyunu” sonrasında plazma oksitosin düzeyleri başlangıçtaki düzeye göre anlamlı olarak azalmış olup bu durum SF olan erişkinlerin sosyal beceri eksikliği nedeniyle prososyal bir teste yanıt verme yeteneğinin azalmış olmasıyla açıklanmıştır(29). 50 sağlıklı ergenle yapılan bir çalışmada ergenlere “sosyal stres testi” uygulandıktan sonra tükürük oksitosin düzeyi kontrol grubuna göre başlangıçta hızlı bir artış, hemen ardından bir azalma göstermiştir ve başlangıç oksitosini deneyimlenen anksiyete ve güvensizlikle negatif ilişkili bulunmuştur(24). Bu çalışmada

oksitosinin stres yanıtına karşı artış göstermesi; anksiyolitik olması ve kompanseuar etkileri ile açıklanmıştır(24). 41 anksiyeteli çocukta yapılan bir çalışmada seperasyon anksiyeteli çocuklarda diğer anksiyeteli çocuklara göre 7 dakikalık bir anne-çocuk etkileşiminin (duygusal iletişim, anne müdahalesi, anne duyarlılığı, çocuk katılımı) hemen sonrası tükürükten bakılan oksitosin yanıtının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur(33). Bu çalışmada anne-çocuk etkileşimi sonrası oksitosin artışı, çocuk anksiyetesi bağlamında oksitosinin bağlanmadaki rolüyle açıklanmıştır(33). Ancak bu çalışmada kısa süreli bir müdahale sonrası tükürük oksitosin düzeyine bakılmış olması uzun süreli anksiyete düzeylerindeki değişim ile oksitosin arasındaki ilişkiyi anlamamıza imkân vermemektedir. Çalışmamızda çocuk plazma oksitosin düzeylerinin 3 aylık takip ve tedavi sonrasında anlamlı olarak azalması anksiyeteyi telafi etmek için artan oksitosin düzeylerinin tedavi sonrası anksiyetede azalmayla birlikte düşmüş olabileceğini düşündürmektedir. Tedavi öncesi SAB olan çocuklar ile kontrol grubundaki çocuklar arasında plazma oksitosin düzeylerinin farklı çıkmaması psikiyatrik görüşme, değerlendirme ve kan alma gibi süreçlerde kontrol grubunun durumsal anksiyete düzeylerinin yükselmiş olması ile ilişkili olabilir. Ancak çalışmamızda durumluluk kaygı düzeylerine bakılmadı, durumluluk kaygı düzeyinin de beraber bakıldığı daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Tedavi sonrası çocuklardaki plazma oksitosin düzeylerindeki değişim fluoksetinin anksiyolitik etkisiyle olabileceği gibi farmakodinamik etkileriyle de olmuş olabilir. Literatürde fluoksetinin de oksitosin düzeyini etkileyebildiğine dair çalışmalar bulunmaktadır; insanlarda oksitosin düzeyini etkilediğine dair sadece bir çalışmaya rastlanmıştır; fluoksetinin oksitosin seviyeleri anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir(190). Fluoksetinin oksitosin düzeyini etkileyebildiğine dair çalışmalar daha çok hayvanlarda yapılmıştır(193–195); iki hayvan çalışmasında da fluoksetinin oksitosin düzeyini etkilemediği gösterilmiştir(191,192). Yapılan bir nöroanatomi çalışmasında da oksitosin etiketli nöronlarla serotonin taşıyıcı immün reaktif liflerin beyindeki dağılımının örtüştüğü; bu durumun SSGİ'lerin sosyal ilişki ve anksiyete üzerindeki etkilerine oksitosinerjik sistemin aracılık edebileceği düşünülmüştür(244).

Çalışmamızda SAB olan çocukların annelerinde plazma oksitosin düzeyi kontrol grubundaki annelere kıyasla daha düşük saptanmıştır. Yine SAB grubundaki annelerin plazma oksitosin düzeyleri tedavi sonrası 3. ayda artış göstermiştir. Bu bulgular oksitosinin çocuklarda anksiyeteyi telafi edici olduğunu annelerde ise farklı bir işlevinin olabileceğini düşündürmektedir. 127 gebe kadın üzerinde yapılan bir takip çalışmasında gebelikte ölçülen

seperasyon anksiyetesi, depresyon, genel anksiyete skorları ve güvensiz bağlanma stili ile postpartum dönemde düşük oksitosin arasında anlamlı olarak bir ilişki saptanmıştır(31). Bu çalışmada bağlanma ihtiyacındaki artışların, güvensiz bağlanma biçimlerinin; uyumsuz kişilerarası başa çıkma tepkileri ve depresif ruh haline yol açabileceği veya bu ruh halini sürdürmeye yol açan destekleyici olmayan ilişkilerle etkileşime girebileceği ve daha düşük oksitosin seviyelerine neden olabileceği düşünülmüştür(31). Güvensiz bağlanma gösteren 26 erkekle yapılan bir çalışmada bir bağlanma görevi uygulanmış olup; bağlanma güvenliği, intranazal oksitosin verilen grupta kontrollere kıyasla anlamlı olarak artmıştır; bu durum oksitosinin anksiyolitik etki göstermesiyle açıklanmıştır(13). Tops ve arkadaşlarının sağlıklı kadınlarla yaptığı bir çalışmada bağlanmanın plazma oksitosin düzeyleriyle pozitif bir ilişkide olduğu ve plazma oksitosin düzeyi ile durumluluk kaygının direk bir ilişkide olmadığı; bağlanmanın plazma oksitosin düzeyi ile durumluluk kaygı arasında negatif bir ilişkiye aracılık ettiği; bağlanmanın bu rolünün strese karşı kadınların güvenliği destekleyen ve sıkıntıyı azaltan sosyal desteği içeren bir tepki geliştirdiğinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür(197). Aynı zamanda bu çalışmada stresle beraber oksitosin artışıyla bağlanma sistemlerinin aktive olması; stresin etkilerini tamponlamaya aracılık edebileceği düşünülmüştür(197). Feldman ve arkadaşları 62 gebe kadınla yaptığı bir çalışmada gebelik boyunca ve doğum sonrası dönemdeki daha yüksek oksitosin seviyelerinin annenin bebeğine bağlanmayla ilgili davranışıyla ilişkili olduğu; ancak altta yatan nedenin tam bilinmediği, nedeninin anksiyete ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir(74); benzer şekilde Levine ve arkadaşları da gebeliğin birinci trimesterinden üçüncü trimesterine kadar anne plazma oksitosinindeki artışın annenin fetüse bağlanması arasında ilişki bulmuşlardır(25). Ek olarak, erişkinlerde oksitosin düzeylerinin, kişinin kendi anne-babasına bağlanmasıyla da ilişkili olabileceği düşünülmüştür(205). Bulgularımız mevcut literatür verileri ile birlikte yorumlandığında; SAB'nun güvensiz bağlanmayla ilişkisi bilindiğinden annelerin oksitosin düzeylerinin kontrol grubuna oranla düşük çıkmış olması anne çocuk arasındaki güvensiz bağlanma ile ilişkili olabilir. Tedavi sonrası çocuklardaki seperasyon anksiyetesinin ve ebeveyne yapışmanın azalmasının, çocuğun ayrılaşmaya başlamasının, çocuk ile anne arasında daha olumlu bir ilişkinin kurulmasına ve anne çocuk arasındaki bağlanma ilişkisinin olumlu yönde etkilenmesine neden olduğu ve bu değişime oksitosinin aracılık etmiş olabileceği düşünülebilir. Ancak çalışmamızda annenin çocuğa bağlanmasına bakılmamıştır; annenin çocuğa bağlanmasına bakılan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. GÜÇLÜ YANLAR ve KISITLILIKLARI

SAB etyolojisinde biyolojik, genetik, nörokimyasal, hipotalamopituitier adrenal sistem değişiklikleri, nöroanatomik, psikolojik, bağlanmayla ilişkili faktörler rol oynamakla birlikte oksitosinin bağlanma üzerindeki rolü düşünüldüğünde literatürde SAB olan çocuklarda oksitosin düzeylerini inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır; bu çalışmaların çoğunda diğer anksiyete bozukluklarının da dahil olduğu heterojen bir grupta oksitosin düzeyleri incelenmiştir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamızın SAB tanılı çocuklarda ve annelerinde plazma oksitosin düzeylerini ve tedavi sonrası değişimlerini inceleyen ilk çalışma olması ile çalışmamızın güçlü yanlarından en önemlisidir.

Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olması; tanımlanmış herhangi bir metabolik, endokrinolojik, nörolojik, yakın zamanda enfeksiyon geçirmiş olan katılımcıların ve annelerinin çalışmadan dışlanması; gebelik ve emzirme döneminde olan, en az son 1 aydır oral kontraseptif ilaç kullanıyor olması veya hormon tedavisi alıyor olan hasta ve kontrol grubunun annelerinin çalışmadan dışlanması karıştırıcı faktörlerin büyük oranda ortadan kaldırılmasını sağlamıştır.

Klinik olarak DSM-5'e göre SAB kriterlerini karşılayan olguların klinisyen tarafından ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T ile tanısının konulması, tanının öz bildirim anketleri olan Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş (ÇADÖ-Y), Ayrılık kaygısı değerlendirme ölçeğinin klinisyen eşliğinde doldurularak güçlendirilmiş olması, eş tanıların yarı yapılandırılmış görüşme şekli olan ÇDŞG-ŞY-DSM-5'e göre yapılması, klinisyenin de gözlemine değerlendirerek hastalık şiddetini değerlendirmek için her ay Klinik Global İzlem Ölçeği doldurulması karıştırıcı faktörleri azaltarak çalışmamızı güçlendirmiştir.

Hasta ve kontrol grubunun annelerine doldurması için verilen sosyodemografik veri formu, Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Anketini annenin kendisinin doldurması, ihtiyaç hissettiğinde klinisyene soru sorabilmesi annelerin formlardaki bilgileri karıştırma riskini azaltarak çalışmamızı güçlendirmiştir.

Plazma oksitosin düzeyi gün içinde değişebildiği, açlık-tokluk, menstrüel siklusun farklı dönemleri gibi faktörlerden etkilenebildiği için annelerden menstrüel siklusun erken foliküler evresinde ve çocuklardan sabah 9.00-10.00 arası aç karnına kan alınmıştır; bu durum oksitosin düzeyi için karıştırıcı faktörleri azaltmakta, çalışmamızı güçlendirmektedir.

Çalışmamızın kesitsel bir çalışma olmaması, hasta grubuyla her ay telefonla veya yüz yüze görüşülerek KGI ölçeği doldurulması takiplere düzenli gelmelerini kolaylaştırarak tedaviyi düzensiz kullanma sıklığını azaltmış ve verilerimizin devamını sağlayarak bir takip çalışması olmamızı güçlendirmiştir.

Çalışmamızın güçlü yönleri olduğu gibi kısıtlılıklarını da göz önünde bulundurmak gerekir. Hasta ve kontrol grupları az sayıda örneklemden oluşmuştur. Ayrıca özgül fobi, yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal fobi gibi diğer anksiyete bozukluklarının plazma oksitosin düzeylerini etkilediği bilinmesine bu tanıların hem hasta hemde kontrol grubunda bulunması sonuçlarımız için karıştırıcı bir faktör olarak değerlendirilebilir. Annelerin anksiyete ve depresyonunun değerlendirilmesi yarı yapılandırılmış ya da yapılandırılmış bir görüşme ile yapılmamış olup öz bildirim ölçekleriyle yapılmıştır. Ayrıca hasta ve kontrol grubunun anneleri için olan Hamilton Depresyon, Hamilton Anksiyete Ölçeğinin görüşmecinin doldurması bir kısıtlılıktır. Yoğun bir şekilde hasta grubunu takip etmemize rağmen az sayıda çocukta ilaç kullanımı düzensiz olmuştur. Çocuklarda ve annelerinde kan verecekleri yakın zaman içinde enfeksiyon geçirmiş olmaları dışlanmış olsa da bu bilgi sadece anamnez ile alınmıştır, kan tahlilinde CRP gibi akut faz reaktanları ile kontrol edilmemiştir. Benzer şekilde annelerden gebelik veya emzirme döneminde olmaları veya oral kontraseptif, hormon tedavisi alıp almadıkları anamnez ile öğrenilmiştir. Tedavi sonrasında alınan kan örneklerinin sadece hasta grubu ve annelerinden oluşmuştur, kontrol grubununun psikolojik bir sıkıntısı olmadığı için takip edilmemiştir. Ayrıca hasta ve kontrol grubunun psikiyatrik değerlendirme, kan alma gibi müdahaleler nedeniyle durumluluk anksiyetelerindeki artış plazma oksitosin düzeylerini etkilemiş olabilir. Çalışmamızda plazma oksitosin düzeylerini etkilememesi için açlık-tokluk, yaş, menstrüel siklus, gebelik, emzirme, hormon kullanımı, enfeksiyon gibi birçok faktöre dikkat etmemize rağmen oksitosin kısa süreli yarı ömürlü ve hızlı değişebilmektedir. Ve son olarak oksitosin düzeyi için en güvenilir yöntemin hangisi olduğu konusunda farklı ifadeler olsa çalışmamızda periferik kandan elde edilen plazma düzeyleri ELISA yöntemi ile incelenmiştir.

9. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda çocukların plazma oksitosin düzeyleri SAB olan grup ile kontrol grubu arasında farklılık göstermemiştir. Ancak SAB olan olgularda plazma oksitosin düzeyi tedavi sonrası 3. ayda anlamlı düzeyde azalma göstermiştir. Çalışmamızda SAB olan çocukların annelerinde plazma oksitosin düzeyi kontrol grubundaki annelere kıyasla daha düşük saptanmıştır. Yine SAB grubundaki annelerin plazma oksitosin düzeyleri tedavi sonrası 3. ayda artış göstermiştir. Bulgularımız literatür verileri ile birlikte yorumlandığında SAB olan çocuklarda oksitosinin daha çok anksiyete ile ilişkili olabileceği, oksitosinin artan anksiyeteyi telafi etme işlevinin olabileceği, annelerde ise oksitosinin daha çok bağlanma ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Sonuçlarımızın SAB'nin biyolojik temellerinin daha iyi açıklanmasına katkılar sunmaktadır. Sonuçlarımızın daha geniş bir örnekleme doğrulanması yararlı olacaktır. Anksiyete bozukluklarının tanı, takip ve tedavisi için daha etkili ve kişiselleştirilmiş tedavi imkânlarına ulaşmak için biyolojik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Sonuçlarımız tedavi sonrası oksitosin düzeylerindeki değişimin saptanmasının bu olguların takibi ve ileri tedaviler için fikir verebileceğini düşündürmektedir. Ancak oksitosinin SAB'ndaki biyolojik temellerinin daha iyi açıklanması için daha geniş bir örnekleme, plazma ve BOS düzeyleriyle birlikte bakılmasıyla daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

9. KAYNAKLAR

1. Connolly SD, Bernstein GA. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(2):267–283. doi:10.1097/01.chi.0000246070.23695.06
2. Costello EJ, Egger HL, Angold A. The developmental epidemiology of anxiety disorders: Phenomenology, prevalence, and comorbidity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2005;14(4):631–648. doi:10.1016/j.chc.2005.06.003
3. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5 Ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
4. Bowen RC, Offord DR, Boyle MH. The Prevalence of Overanxious Disorder and Separation Anxiety Disorder: Results from the Ontario Child Health Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990;29(5):753–758. doi:10.1097/00004583-199009000-00013
5. Herren C, In-Albon T, Schneider S. Beliefs regarding child anxiety and parenting competence in parents of children with separation anxiety disorder. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2013;44(1):53–60. doi:10.1016/j.jbtep.2012.07.005
6. Cartwright-Hatton S, McNicol K, Doubleday E. Anxiety in a neglected population: Prevalence of anxiety disorders in pre-adolescent children. *Clin Psychol Rev*. 2006;26(7):817–833. doi:10.1016/j.cpr.2005.12.002
7. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(June):593–602.
<http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.62.6.593>
8. Bögels SM, Brechman-Toussaint ML. Family issues in child anxiety: Attachment, family functioning, parental rearing and beliefs. *Clin Psychol Rev*. 2006;26(7):834–856. doi:10.1016/j.cpr.2005.08.001
9. Bosquet M, Egeland B. The development and maintenance of anxiety symptoms from infancy through adolescence in a longitudinal sample. *Dev Psychopathol*. 2006;18(2):517–550. doi:10.1017/S0954579406060275

10. Manassis K, Bradley S, Goldberg S, Hood J, Swinson RP. Attachment in Mothers with Anxiety Disorders and Their Children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994;33(8):1106–1113. doi:10.1097/00004583-199410000-00006
11. Laurent HK, Ablow JC. A cry in the dark: Depressed mothers show reduced neural activation to their own infant's cry. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2012;7(2):125–134. doi:10.1093/scan/nsq091
12. Pratt M, Zeev-Wolf M, Goldstein A, Feldman R. Exposure to early and persistent maternal depression impairs the neural basis of attachment in preadolescence. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2019;93(August 2018):21–30. doi:10.1016/j.pnpbp.2019.03.005
13. Buchheim A, Heinrichs M, George C, vd. Oxytocin enhances the experience of attachment security. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(9):1417–1422. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.04.002
14. Tops M, Koole SL, Ijzerman H, Buisman-Pijlman FTA. Why social attachment and oxytocin protect against addiction and stress: Insights from the dynamics between ventral and dorsal corticostriatal systems. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014;119:39–48. doi:10.1016/j.pbb.2013.07.015
15. Landgraf R, Neumann ID. Vasopressin and oxytocin release within the brain: A dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication. *Front Neuroendocrinol*. 2004;25(3–4):150–176. doi:10.1016/j.yfrne.2004.05.001
16. Uvnäs-Moberg K. Oxytocin may mediate the benefits of positive social interaction and emotions. *Psychoneuroendocrinology*. 1998;23(8):819–835. doi:10.1016/S0306-4530(98)00056-0
17. Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, Scott Young W. Oxytocin: The great facilitator of life. *Prog Neurobiol*. 2009;88(2):127–151. doi:10.1016/j.pneurobio.2009.04.001
18. Sue Carter C. Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. *Psychoneuroendocrinology*. 1998;23(8):779–818. doi:10.1016/S0306-4530(98)00055-9
19. Legros JJ. Inhibitory effect of oxytocin on corticotrope function in humans: Are

- vasopressin and oxytocin ying-yang neurohormones? *Psychoneuroendocrinology*. 2001;26(7):649–655. doi:10.1016/S0306-4530(01)00018-X
20. Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, Ehlert U. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry*. 2003;54(12):1389–1398. doi:10.1016/S0006-3223(03)00465-7
 21. Ditzen B, Schaer M, Gabriel B, Bodenmann G, Ehlert U, Heinrichs M. Intranasal Oxytocin Increases Positive Communication and Reduces Cortisol Levels During Couple Conflict. *Biol Psychiatry*. 2009;65(9):728–731. doi:10.1016/j.biopsych.2008.10.011
 22. Carson DS, Berquist SW, Trujillo TH, vd. Cerebrospinal fluid and plasma oxytocin concentrations are positively correlated and negatively predict anxiety in children. *Mol Psychiatry*. 2015;20(9):1085–1090. doi:10.1038/mp.2014.132
 23. Weisman O, Zagoory-Sharon O, Schneiderman I, Gordon I, Feldman R. Plasma oxytocin distributions in a large cohort of women and men and their gender-specific associations with anxiety. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(5):694–701. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.08.011
 24. Bernhard A, van der Merwe C, Ackermann K, Martinelli A, Neumann ID, Freitag CM. Adolescent oxytocin response to stress and its behavioral and endocrine correlates. *Horm Behav*. 2018;105(August):157–165. doi:10.1016/j.yhbeh.2018.08.010
 25. Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, Weller A. Oxytocin during pregnancy and early postpartum: Individual patterns and maternal-fetal attachment. *Peptides*. 2007;28(6):1162–1169. doi:10.1016/j.peptides.2007.04.016
 26. Strathearn L, Fonagy P, Amico J, Montague PR. Adult attachment predicts maternal brain and oxytocin response to infant Cues. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(13):2655–2666. doi:10.1038/npp.2009.103
 27. Lebowitz ER, Leckman JF, Feldman R, Zagoory-Sharon O, McDonald N, Silverman WK. Salivary oxytocin in clinically anxious youth: Associations with separation anxiety and family accommodation. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;65:35–43. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.12.007

28. Oh KS, Kim EJ, Ha JW, vd. The relationship between plasma oxytocin levels and social anxiety symptoms. *Psychiatry Investig.* 2018;15(11):1079–1086. doi:10.30773/pi.2018.08.31
29. Hoge EA, Lawson EA, Metcalf CA, vd. Plasma oxytocin immunoreactive products and response to trust in patients with social anxiety disorder. *Depress Anxiety.* 2012;29(11):924–930. doi:10.1002/da.21973
30. Gottschalk, M. G., & Domschke, K. (2017). Oxytocin and anxiety disorders. *Behavioral Pharmacology of Neuropeptides: Oxytocin*, 467-498.
31. Eapen V, Dadds M, Barnett B, vd. Separation anxiety, attachment and inter-personal representations: Disentangling the role of oxytocin in the perinatal period. *PLoS One.* 2014;9(9). doi:10.1371/journal.pone.0107745
32. Milrod B, Altemus M, Gross C, vd. Adult separation anxiety in treatment nonresponders with anxiety disorders: Delineation of the syndrome and exploration of attachment-based psychotherapy and biomarkers. *Compr Psychiatry.* 2016;66:139–145. doi:10.1016/j.comppsy.2016.01.004
33. Lebowitz ER, Silverman WK, Martino AM, Zagoory-Sharon O, Feldman R, Leckman JF. Oxytocin response to youth–mother interactions in clinically anxious youth is associated with separation anxiety and dyadic behavior. *Depress Anxiety.* 2017;34(2):127–136. doi:10.1002/da.22585
34. Milrod B, Markowitz JC, Gerber AJ, vd. Childhood separation anxiety and the pathogenesis and treatment of adult anxiety. *Am J Psychiatry.* 2014;171(1):34–43. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13060781
35. Lewinsohn PM, Holm-Denoma JM, Small JW, Seeley JR, Joiner TE. Separation anxiety disorder in childhood as a risk factor for future mental illness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47(5):548–555. doi:10.1097/CHI.0b013e31816765e7
36. Amerikan Psikiyatri Birliği. (Çev.) Köroğlu E. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. DSM-IV. 2. baskı. Ankara: HYB Basın Yayın; 1994.
37. WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research (DCR-10). Geneva: World Health Organization, 1993.

38. Merikangas KR, He JP, Burstein M, vd. 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;49(10):980–989. doi:10.1016/j.jaac.2010.05.017
39. Foley DL, Pickles A, Maes HM, Silberg JL, Eaves LJ. Course and short-term outcomes of separation anxiety disorder in a community sample of twins. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(9):1107–1114. doi:10.1097/01.chi.0000131138.16734.f4
40. Spence SH, Zubrick SR, Lawrence D. A profile of social, separation and generalized anxiety disorders in an Australian nationally representative sample of children and adolescents: Prevalence, comorbidity and correlates. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018;52(5):446–460. doi:10.1177/0004867417741981
41. Shear K, Jin R, Ruscio AM, Ph D, Walters EE, Kessler RC. Prevalence and correlates of estimated DSM-IV child and comorbidity survey replication. *Am J Psychiatry*. 2006;163(June):1074–1083.
42. Costello EJ. Child Psychiatric Disorders and Their Correlates: A Primary Care Pediatric Sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1989;28(6):851–855. doi:10.1097/00004583-198911000-00007
43. Last CG, Perrin S, Hersen M, Kazdin AE. DSM-III-R Anxiety Disorders in Children: Sociodemographic and Clinical Characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;31(6):1070–1076. doi:10.1097/00004583-199211000-00012
44. Çengel Kültür SE, Tiryaki A, Ünal F. Ayrılık kaygısı bozukluğu olan çocuklarda sosyodemografik ve klinik özellikler. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg*. 2003;10(1):3–8.
45. Last CG, Francis G, Hersen M, Kazdin AE, Strauss CC. Separation anxiety and school phobia: A comparison using DSM-III criteria. *Am J Psychiatry*. 1987;144(5):653–657. doi:10.1176/ajp.144.5.653
46. Costello EJ, Copeland W, Angold A. Trends in psychopathology across the adolescent years: What changes when children become adolescents, and when adolescents become adults? *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2011;52(10):1015–1025.

doi:10.1111/j.1469-7610.2011.02446.x

47. Silove D, Alonso J, Bromet E, vd. Pediatric-onset and adult-onset separation anxiety disorder across countries in the world mental health survey. *Am J Psychiatry*. 2015;172(7):647–656. doi:10.1176/appi.ajp.2015.14091185
48. Pini S, Abelli M, Shear KM, vd. Frequency and clinical correlates of adult separation anxiety in a sample of 508 outpatients with mood and anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122(1):40–46. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01480.x
49. Silove DM, Marnane CL, Wagner R, Manicavasagar VL, Rees S. The prevalence and correlates of adult separation anxiety disorder in an anxiety clinic. *BMC Psychiatry*. 2010;10. doi:10.1186/1471-244X-10-21
50. Suveg C, Aschenbrand SG, Kendall PC. Separation anxiety disorder, panic disorder, and school refusal. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2005;14(4):773–795. doi:10.1016/j.chc.2005.05.005
51. Eaves, LJ, Silberg, JL, Meyer, JM, Maes, HH, Simonoff, E, Pickles A vd. Genetics and developmental psychopathology: 1. Phenotypic assessment in the Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development. *J child Psychol Psychiatry*. 1997;38(8):965–980. doi:10.1111/j.1469-7610.1997.tb01613.x
52. Topolski TD, Hewitt JK, Eaves LJ, vd. Genetic and environmental influences on child reports of manifest anxiety and symptoms of separation anxiety and overanxious disorders: A Community Based Twin Study. *Behav Genet*. 1997;27(1):15–28. doi:10.1023/A:1025607107566
53. Feigon SA, Waldman ID, Levy F, Hay DA. Genetic and environmental influences on separation anxiety disorder symptoms and their moderation by age and sex. *Behav Genet*. 2001;31(5):403–411. doi:10.1023/A:1012738304233
54. Cronk NJ, Slutske WS, Madden PAF, Bucholz KK, Heath AC. Risk for Separation Anxiety Disorder among Girls: Paternal Absence, Socioeconomic Disadvantage, and Genetic Vulnerability. *J Abnorm Psychol*. 2004;113(2):237–247. doi:10.1037/0021-843X.113.2.237
55. Mufson L, Weissman MM, Warner V. Depression and anxiety in parents and children:

- A direct interview study. *J Anxiety Disord.* 1992;6(1):1–13. doi:10.1016/0887-6185(92)90021-X
56. Weissman MM, Leckman JF, Merikangas KR, Gammon GD, Prusoff BA. Depression and Anxiety Disorders in Parents and Children: Results From the Yale Family Study. *Arch Gen Psychiatry.* 1984;41(9):845–852. doi:10.1001/archpsyc.1984.01790200027004
 57. Biederman J, Faraone S V., Hirshfeld-Becker DR, Friedman D, Robin JA, Rosenbaum JF. Patterns of psychopathology and dysfunction in high-risk children of parents with panic disorder and major depression. *Am J Psychiatry.* 2001;158(1):49–57. doi:10.1176/appi.ajp.158.1.49
 58. Pine DS, Klein RG, Coplan JD, vd. Differential carbon dioxide sensitivity in childhood anxiety disorders and nonill comparison group. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(10):960–967. doi:10.1001/archpsyc.57.10.960
 59. Capps L, Sigman M, Sena R, Henker B, Whalen C. Fear, anxiety and perceived control in children of agoraphobic parents. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 1996;37(4):445–452. doi:10.1111/j.1469-7610.1996.tb01425.x
 60. Last CG, Hersen M, Kazdin AE, Francis G, Grubb HJ. Psychiatric illness in the mothers of anxious children. *Am J Psychiatry.* 1987;144(12):1580–1583. doi:10.1176/ajp.144.12.1580
 61. McClure EB, Brennan PA, Hammen C, Le Brocque RM. Parental Anxiety Disorders, Child Anxiety Disorders, and the Perceived Parent - Child Relationship in an Australian High-Risk Sample. *J Abnorm Child Psychol.* 2001;29(1):1–10. doi:10.1023/A:1005260311313
 62. Manicavasagar V, Silove D, Rapee R, Waters F, Momartin S. Parent-child concordance for separation anxiety: A clinical study. *J Affect Disord.* 2001;65(1):81–84. doi:10.1016/S0165-0327(00)00241-X
 63. Kagan J, Reznick JS, Snidman N, April I. Shyness. *Science (80-).* 1988;240(4849):167–171.
 64. Biederman J, Rosenbaum JF, Bolduc-Murphy EA, vd. A 3-Year Follow-up of

- Children with and without Behavioral Inhibition. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32(4):814–821. doi:10.1097/00004583-199307000-00016
65. Schwartz CE, Snidman N, Kagan J. Adolescent social anxiety as an outcome of inhibited temperament in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(8):1008–1015. doi:10.1097/00004583-199908000-00017
 66. Schiele MA, Bandelow B, Baldwin DS, Pini S, Domschke K. A neurobiological framework of separation anxiety and related phenotypes. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020;33:45–57. doi:10.1016/j.euroneuro.2020.01.009
 67. Spinelli S, Schwandt ML, Lindell SG, vd. Association between the recombinant human serotonin transporter linked promoter region polymorphism and behavior in rhesus macaques during a separation paradigm. *Dev Psychopathol*. 2007;19(4):977–987. doi:10.1017/S095457940700048X
 68. Choe AY, Kim B, Lee KS, vd. Serotonergic genes (5-HTT and HTR1A) and separation life events: Gene-by-environment interaction for panic disorder. *Neuropsychobiology*. 2013;67(4):192–200. doi:10.1159/000347084
 69. Boparai S, Borelli JL, Partington L, vd. Interaction between the Opioid Receptor OPRM1 Gene and Mother-Child Language Style Matching Prospectively Predicts Children's Separation Anxiety Disorder Symptoms. *Res Dev Disabil*. 2018;82(October 2017):120–131. doi:10.1016/j.ridd.2018.03.002
 70. Golubchik P, Golubchik L, Sever JM, Weizman A. The beneficial effect of methylphenidate in ADHD with comorbid separation anxiety. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(5):274–278. doi:10.1097/YIC.0000000000000034
 71. Gervai J, Nemoda Z, Lakatos K, vd. Transmission disequilibrium tests confirm the link between DRD4 gene polymorphism and infant attachment. *Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet*. 2005;132 B(1):126–130. doi:10.1002/ajmg.b.30102
 72. Pini S, Martini C, Abelli M, vd. Peripheral-type benzodiazepine receptor binding sites in platelets of patients with panic disorder associated to separation anxiety symptoms. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;181(2):407–411. doi:10.1007/s00213-005-2247-x
 73. Chelli B, Pini S, Abelli M, vd. Platelet 18 kDa Translocator Protein density is reduced

- in depressed patients with adult separation anxiety. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18(4):249–254. doi:10.1016/j.euroneuro.2007.10.003
74. Feldman R, Weller A, Zagoory-Sharon O, Levine A. Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: Plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant bonding. *Psychol Sci.* 2007;18(11):965–970. doi:10.1111/j.1467-9280.2007.02010.x
 75. Costa B, Pini S, Baldwin DS, vd. Oxytocin receptor and G-protein polymorphisms in patients with depression and separation anxiety. *J Affect Disord.* 2017;218:365–373. doi:10.1016/j.jad.2017.03.056
 76. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev.* 2000;21(1):55–89. doi:10.1210/er.21.1.55
 77. Van Hulle CA, Moore MN, Lemery-Chalfant K, Goldsmith HH, Brooker RJ. Infant stranger fear trajectories predict anxious behaviors and diurnal cortisol rhythm during childhood. *Dev Psychopathol.* 2017;29(3):1119–1130. doi:10.1017/S0954579417000311
 78. Tollenaar MS, Beijers R, Jansen J, Riksen-Walraven JMA, De Weerth C. Maternal prenatal stress and cortisol reactivity to stressors in human infants. *Stress.* 2011;14(1):53–65. doi:10.3109/10253890.2010.499485
 79. Kallen VL, Tulen JHM, Utens EMWJ, Treffers PDA, De Jong FH, Ferdinand RF. Associations between HPA axis functioning and level of anxiety in children and adolescents with an anxiety disorder. *Depress Anxiety.* 2008;25(2):131–141. doi:10.1002/da.20287
 80. Strawn JR, Hamm L, Fitzgerald DA, Fitzgerald KD, Monk CS, Phan KL. Neurostructural abnormalities in pediatric anxiety disorders. *J Anxiety Disord.* 2015;32:81–88. doi:10.1016/j.janxdis.2015.03.004
 81. Fitzgerald KD, Liu Y, Stern ER, vd. Reduced error-related activation of dorsolateral prefrontal cortex across pediatric anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;52(11):1183–1191.e1. doi:10.1016/j.jaac.2013.09.002

82. Choi EJ, Taylor MJ, Hong SB, Kim C, Yi SH. The neural correlates of attachment security in typically developing children. *Brain Cogn.* 2018;124(April):47–56. doi:10.1016/j.bandc.2018.04.003
83. Carpenter KLH, Angold A, Chen NK, vd. Preschool anxiety disorders predict different patterns of amygdala-prefrontal connectivity at school-age. *PLoS One.* 2015;10(1):1–24. doi:10.1371/journal.pone.0116854
84. Hirshfeld DR, Biederman J, Brody L, Faraone S V., Rosenbaum JF. Expressed emotion toward children with behavioral inhibition: Associations with maternal anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(7):910–917. doi:10.1097/00004583-199707000-00012
85. Siqueland L, Kendall PC, Steinberg L. Journal of Clinical Child Psychology Anxiety in children : Perceived family environments and observed family interaction Anxiety in Children : Perceived Family Environments and Observed Family Interaction. *J Clin Child Psychol.* 1996;25(2):225–237.
86. Hudson JL, Rapee RM. Parent-child interactions and anxiety disorders: An observational study. *Behav Res Ther.* 2001;39(12):1411–1427. doi:10.1016/S0005-7967(00)00107-8
87. Barrett PM, Rapee RM, Dadds MM, Ryan SM. Family enhancement of cognitive style in anxious and aggressive children. *J Abnorm Child Psychol.* 1996;24(2):187–203. doi:10.1007/BF01441484
88. Roy AK, Vasa RA, Bruck M, vd. Attention bias toward threat in pediatric anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47(10):1189–1196. doi:10.1097/CHI.0b013e3181825ace
89. Muris P, Steerneman P, Merckelbach H, Meesters C. The role of parental fearfulness and modeling in children's fear. *Behav Res Ther.* 1996;34(3):265–268. doi:10.1016/0005-7967(95)00067-4
90. Ginsburg GS, Silverman WK, Kurtines WK. Family involvement in treating children with phobic and anxiety disorders: A look ahead. *Clin Psychol Rev.* 1995;15(5):457–473. doi:10.1016/0272-7358(95)00026-L

91. Kortlander E, Kendall PC, Panichelli-Mindel SM. Maternal expectations and attributions about coping in anxious children. *J Anxiety Disord.* 1997;11(3):297–315. doi:10.1016/S0887-6185(97)00012-1
92. Rapee RM. Nature and psychological management of anxiety disorders in youth. *J Paediatr Child Health.* 2015;51(3):280–284. doi:10.1111/jpc.12856
93. Dallaire DH, Weinraub M. Predicting children's separation anxiety at age 6: The contributions of infant-mother attachment security, maternal sensitivity, and maternal separation anxiety. *Attach Hum Dev.* 2005;7(4):393–408. doi:10.1080/14616730500365894
94. Warren SL, Huston L, Egeland B, Sroufe LA. Child and adolescent anxiety disorders and early attachment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(5):637–644. doi:10.1097/00004583-199705000-00014
95. Manassis K, Bradley S, Goldberg S, Hood J, Swinson RP. Behavioural inhibition, attachment and anxiety in children of mothers with anxiety disorders. *Can J Psychiatry.* 1995;40(2):87–92. doi:10.1177/070674379504000206
96. Bohlin G, Hagekull B, Rydell AM. Attachment and Social Functioning: A Longitudinal Study from Infancy to Middle Childhood. *Soc Dev.* 2000;9(1):24–39. doi:10.1111/1467-9507.00109
97. Shamir-Essakow G, Ungerer JA, Rapee RM. Attachment, behavioral inhibition, and anxiety in preschool children. *J Abnorm Child Psychol.* 2005;33(2):131–143. doi:10.1007/s10802-005-1822-2
98. Bagnell AL. Anxiety and separation disorders. *Pediatr Rev.* 2011;32(10):440–445. doi:10.1542/pir.32-10-440
99. Kearney CA, Albano AM. The functional profiles of school refusal behavior: Diagnostic aspects. *Behav Modif.* 2004;28(1):147–161. doi:10.1177/0145445503259263
100. Last CG, Strauss CC. School Refusal in Anxiety-Disordered Children and Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1990;29(1):31–35. doi:10.1097/00004583-199001000-00006

101. Francis G, Last CG, Strauss CC. Expression of separation anxiety disorder: The roles of age and gender. *Child Psychiatry Hum Dev*. 1987;18(2):82–89.
doi:10.1007/BF00709952
102. Mohammadi MR, Badrfam R, Khaleghi A, Hooshyari Z, Ahmadi N, Zandifar A. Prevalence, Comorbidity and Predictor of Separation Anxiety Disorder in Children and Adolescents. *Psychiatr Q*. 2020;91(4):1415–1429. doi:10.1007/s11126-020-09778-7
103. Last CG, Perrin S, Hersen M, Kazdin AE. A prospective study of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(11):1502–1510.
doi:10.1097/00004583-199611000-00019
104. Manicavasagar V, Marnane C, Pini S, vd. Adult separation anxiety disorder: A disorder comes of age. *Curr Psychiatry Rep*. 2010;12(4):290–297.
doi:10.1007/s11920-010-0131-9
105. Kossowsky J, Pfaltz MC, Schneider S, Taeymans J, Locher C, Gaab J. The separation anxiety hypothesis of panic disorder revisited: A meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2013;170(7):768–781. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12070893
106. Silove D, Manicavasagar V, Curtis J, Blaszczyński A. Is early separation anxiety a risk factor for adult panic disorder?: A critical review. *Compr Psychiatry*. 1996;37(3):167–179. doi:10.1016/S0010-440X(96)90033-4
107. Battaglia M, Bertella S, Politi E, vd. Age at onset of panic disorder: Influence of familial liability to the disease and of childhood separation anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 1995;152(9):1362–1364. doi:10.1176/ajp.152.9.1362
108. Biederman J, Petty C, Faraone S V., vd. Childhood antecedents to panic disorder in referred and nonreferred adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(4):549–561. doi:10.1089/cap.2005.15.549
109. Copeland WE, Angold A, Shanahan L, Costello EJ. Longitudinal patterns of anxiety from childhood to adulthood: The great smoky mountains study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(1):21–33. doi:10.1016/j.jaac.2013.09.017
110. Aschenbrand SG, Kendall PC, Webb A, Safford SM, Flannery-Schroeder E. Is childhood separation anxiety disorder a predictor of adult panic disorder and

- agoraphobia? A seven-year longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(12):1478–1485. doi:10.1097/00004583-200312000-00015
111. Angold A, Costello EJ, Erkanli A. 1469-7610.00424.Pdf. 1999;40(1):57–87.
 112. Mohatt J, Bennett SM, Walkup JT. Treatment of separation, generalized, and social anxiety disorders in youths. *Am J Psychiatry*. 2014;171(7):741–748. doi:10.1176/appi.ajp.2014.13101337
 113. Birmaher B, Axelson DA, Monk K, vd. Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(4):415–423. doi:10.1097/01.CHL.0000037049.04952.9F
 114. Walkup, JT, Labellarte, MJ, Riddle, MA, Pine, DS, Greenhill, L, Klein R vd. Fluvoxamine for the Treatment of Anxiety Disorders in Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2001;345(6):466–467. doi:10.1056/nejm200108093450615
 115. Walkup JT, Labellarte M, Riddle MA, Pine DS, Greenhill L FJ vd. Treatment of pediatric anxiety disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2002;1304(1):52–61. doi:10.1111/nyas.12318
 116. Walkup, John T.;Anne Marie Albano, John Piacentini BB, Scott N. Compton, Joel T. Sherrill V. Cognitive Behavioral Therapy, Sertraline, or a Combination in Childhood Anxiety. *N Engl J Med*. 2008;2010:388–390. doi:10.1016/s0084-3954(09)79401-1
 117. Klein RG, Koplewicz HS, Kanner A. Imipramine Treatment of Children with Separation Anxiety Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;31(1):21–28. doi:10.1097/00004583-199201000-00005
 118. Bernstein GA, Borchardt CM, Perwien AR, vd. Imipramine plus cognitive-behavioral therapy in the treatment of school refusal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(3):276–283. doi:10.1097/00004583-200003000-00008
 119. Bernstein GA, Garfinkel BD, Borchardt CM. Comparative Studies of Pharmacotherapy for School Refusal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990;29(5):773–781. doi:10.1097/00004583-199009000-00016
 120. Richelson E. Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:511–527.

121. Bourgeois JA, Babine SE, Bahadur N. A case of SIADH and hyponatremia associated with citalopram. *Psychosomatics*. 2002;43(3):241–242. doi:10.1176/appi.psy.43.3.241
122. Khawam EA, Laurencic G, Malone DA. Side effects of antidepressants: An overview. *Cleve Clin J Med*. 2006;73(4):351–361. doi:10.3949/ccjm.73.4.351
123. Baldessarini RJ, Faedda GL, Offidani E, vd. Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: A review. *J Affect Disord*. 2013;148(1):129–135. doi:10.1016/j.jad.2012.10.033
124. Sternbach H. The Serotonin. *Psychiatry Interpers Biol Process*. 1991;(June):705–713.
125. Kendall, PC, & Panichelli-Mindel S. Cognitive-Behavioral Treatment. *J Abnorm Child Psychol*. 1995;23(1):107–124. doi:10.3928/0048-5713-19880801-09
126. Velting ON, Setzer NJ, Albano AM. Update on and Advances in Assessment and Cognitive-Behavioral Treatment of Anxiety Disorders in Children and Adolescents. *Prof Psychol Res Pract*. 2004;35(1):42–54. doi:10.1037/0735-7028.35.1.42
127. Kendall PC, Hudson JL, Gosch E, Flannery-Schroeder E, Suveg C. Cognitive-Behavioral Therapy for Anxiety Disordered Youth: A Randomized Clinical Trial Evaluating Child and Family Modalities. *J Consult Clin Psychol*. 2008;76(2):282–297. doi:10.1037/0022-006X.76.2.282
128. Cobham VE, Spence SH, Dadds MR. The role of parental anxiety in the treatment of childhood anxiety. *J Consult Clin Psychol*. 1998;66(6):893–905. doi:10.1037/0022-006X.66.6.893
129. Muratori F, Picchi L, Bruni G, Patarnello M, Romagnoli G. A two-year follow-up of psychodynamic psychotherapy for internalizing disorders in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(3):331–339. doi:10.1097/00004583-200303000-00014
130. Muratori F, Picchi L, Apicella F, vd. Psychodynamic psychotherapy for separation anxiety disorders in children. *Depress Anxiety*. 2005;21(1):45–46. doi:10.1002/da.20049
131. Abbass AA, Rabung S, Leichsenring F, Refseth JS, Midgley N. Psychodynamic psychotherapy for children and adolescents: A meta-analysis of short-term psychodynamic models. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(8):863–875.

doi:10.1016/j.jaac.2013.05.014

132. Silver G, Shapiro T, Milrod B. Treatment of anxiety in children and adolescents: Using child and adolescent anxiety psychodynamic psychotherapy. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2013;22(1):83–96. doi:10.1016/j.chc.2012.08.005
133. Rapee RM. The preventative effects of a brief, early intervention for preschool-aged children at risk for internalising: Follow-up into middle adolescence. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2013;54(7):780–788. doi:10.1111/jcpp.12048
134. Bowlby J. Developmental Psychiatry Comes of Age. *Am J Psychiatry*. 1988;145(1):1–10.
135. Bowlby, J. (1970) *Child Care and the Growth of Love*. Harmondsworth: Pelican s:12.
136. Bretherton I. The origins of attachment theory: John Bowlby and Mary Ainsworth. *Dev Psychol*. 1992;28(5):759–775. [https://cmapspublic2.ihmc.us/rid=1LQX400NM-RBVKH9-1KL6/the origins of attachment theory john bowlby and_mary_ainsworth.pdf](https://cmapspublic2.ihmc.us/rid=1LQX400NM-RBVKH9-1KL6/the%20origins%20of%20attachment%20theory%20john%20bowlby%20and%20mary%20ainsworth.pdf)
137. Bowlby, J. (1951). *Maternal care and mental health* (Vol. 2). Geneva: World Health Organization.
138. Bowlby, J. (1969). *Attachment and loss, Vol. I: Attachment*. New York: Basic Books.
139. Bowlby, J. (1973). *Attachment and loss, Vol. 2: Separation*. New York: Basic Books.
140. Bowlby, J. (1980a). *Attachment and loss, Vol. 3: Loss, sadness and depression*. New York: Basic Books.
141. Hazan C, Shaver P. Interpersonal Relations and Group Processes Romantic Love Conceptualized as an Attachment Process. *J Pers Soc Psychol*. 1987;52(3):511–524.
142. Ainsworth, M. D., & Bell, S. M. (1969). Some contemporary patterns of mother-infant interaction in the feeding situation. *Stimulation in early infancy*, 133-170.
143. Ainsworth, M. D. S., Bell, S. M., & Stayton, D. J. (1971). Individual differences in strange-situation behaviour of one-year-olds. In Shaffer, H. R. (Ed.), *The origins of human social relations*. London & New York: Academic Press.
144. Van Rosmalen L, Van der Veer R, Van der Horst F. Ainsworth's Strange Situation

- Procedure: The origin of an instrument. *J Hist Behav Sci.* 2015;51(3):261–284. doi:10.1002/jhbs.21729
145. Ainsworth, M. D. S., Blehar, M. G, Waters, E., & Wall, S. (1978). Patterns of attachment: A psychological study of the strange situation. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
 146. Bartholomew K, Horowitz LM. Attachment Styles Among Young Adults: A Test of a Four-Category Model. *J Pers Soc Psychol.* 1991;61(2):226–244. doi:10.1037/0022-3514.61.2.226
 147. Orlans, M., & Levy, T. M. (2014). Attachment, trauma, and healing: Understanding and treating attachment disorder in children, families and adults. Jessica Kingsley Publishers.s:42-74.
 148. Marvin, R. S., & Britner, P. A. (2008). Normative development: The ontogeny of attachment. New York:Guilford Press. s:269-294.
 149. Sroufe, L. A. (1983, January). Infant-Caregiver Attachment And Patterns Of Adaptation In Preschool-The Roots Of Maladaptation And Competence. In Minnesota symposia on child psychology (Vol. 16, pp. 41-83). Ramsey Lake Road, Sudbury On P3e 2c6, Canada: Lau.
 150. Kobak RR, Sceery A. Attachment in late adolescence: Working models, affect regulation, and perception of self and others. *Child Dev.* 1988;59(1):135–146.
 151. Feldman R. The Neurobiology of Human Attachments. *Trends Cogn Sci.* 2017;21(2):80–99. doi:10.1016/j.tics.2016.11.007
 152. Feldman R. The adaptive human parental brain: Implications for children’s social development. *Trends Neurosci.* 2015;38(6):387–399. doi:10.1016/j.tins.2015.04.004
 153. Atzil S, Hendler T, Feldman R. Specifying the neurobiological basis of human attachment: Brain, hormones, and behavior in synchronous and intrusive mothers. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(13):2603–2615. doi:10.1038/npp.2011.172
 154. Scheele D, Wille A, Kendrick KM, vd. Oxytocin enhances brain reward system responses in men viewing the face of their female partner. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(50):20308–20313. doi:10.1073/pnas.1314190110

155. Schultz W. Reward functions of the basal ganglia. *J Neural Transm.* 2016;123(7):679–693. doi:10.1007/s00702-016-1510-0
156. Báez-Mendoza R, Schultz W. The role of the striatum in social behavior. *Front Neurosci.* 2013;7(7 DEC):1–14. doi:10.3389/fnins.2013.00233
157. Bartz JA, Zaki J, Bolger N, vd. Oxytocin Selectively Improves Empathic Accuracy. *Psychol Sci.* 2010;21(10):1426–1428. doi:10.1177/0956797610383439
158. Schultz W. Multiple reward signals in the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2000;1(3):199–207. doi:10.1002/art.1780380706
159. Haber SN, Knutson B. The reward circuit: Linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(1):4–26. doi:10.1038/npp.2009.129
160. Chevallier C, Kohls G, Troiani V, Brodtkin ES, Schultz RT. The social motivation theory of autism. *Trends Cogn Sci.* 2012;16(4):231–239. doi:10.1016/j.tics.2012.02.007
161. Acevedo BP, Aron A, Fisher HE, Brown LL. Neural correlates of long-term intense romantic love. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2012;7(2):145–159. doi:10.1093/scan/nsq092
162. Pauli WM, O'Reilly RC, Yarkoni T, Wager TD. Regional specialization within the human striatum for diverse psychological functions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(7):1907–1912. doi:10.1073/pnas.1507610113
163. Robinson JL, Laird AR, Glahn DC, vd. The functional connectivity of the human caudate: An application of meta-analytic connectivity modeling with behavioral filtering. *Neuroimage.* 2012;60(1):117–129. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.12.010
164. Grahm JA, Parkinson JA, Owen AM. The cognitive functions of the caudate nucleus. *Prog Neurobiol.* 2008;86(3):141–155. doi:10.1016/j.pneurobio.2008.09.004
165. Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5(6):483–494. doi:10.1038/nrn1406
166. Bromberg-Martin ES, Matsumoto M, Hikosaka O. Dopamine in Motivational Control: Rewarding, Aversive, and Alerting. *Neuron.* 2010;68(5):815–834.

doi:10.1016/j.neuron.2010.11.022

167. Tops M, Boksem MAS. “What’s that?” “What went wrong?” Positive and negative surprise and the rostral-ventral to caudal-dorsal functional gradient in the brain. *Front Psychol.* 2012;3(FEB):1–5. doi:10.3389/fpsyg.2012.00021
168. Kim P, Strathearn L, Swain JE. The maternal brain and its plasticity in humans. *Horm Behav.* 2016;77:113–123. doi:10.1016/j.yhbeh.2015.08.001
169. Johnson Z V., Young LJ. Neurobiological mechanisms of social attachment and pair bonding. *Curr Opin Behav Sci.* 2015;3:38–44. doi:10.1016/j.cobeha.2015.01.009
170. Etkin A, Büchel C, Gross JJ. The neural bases of emotion regulation. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(11):693–700. doi:10.1038/nrn4044
171. Parsons CE, Stark EA, Young KS, Stein A, Kringelbach ML. Understanding the human parental brain: A critical role of the orbitofrontal cortex. *Soc Neurosci.* 2013;8(6):525–543. doi:10.1080/17470919.2013.842610
172. Ciaramidaro A, Becchio C, Colle L, Bara BG, Walter H. Do you mean me? Communicative intentions recruit the mirror and the mentalizing system. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2014;9(7):909–916. doi:10.1093/scan/nst062
173. Nolte T, Bolling DZ, Hudac CM, Fonagy P, Mayes L, Pelphrey KA. Brain mechanisms underlying the impact of attachment-related stress on social cognition. *Front Hum Neurosci.* 2013;7(NOV):1–12. doi:10.3389/fnhum.2013.00816
174. Chambers J. The neurobiology of attachment: From infancy to clinical outcomes. *Psychodyn Psychiatry.* 2017;45(4):542–563. doi:10.1521/pdps.2017.45.4.542
175. Van Dam JM, Garrett AJ, Schneider LA, vd. Reduced Cortical Excitability, Neuroplasticity, and Salivary Cortisol in 11–13-Year-Old Children Born to Women with Gestational Diabetes Mellitus. *EBioMedicine.* 2018;31:143–149. doi:10.1016/j.ebiom.2018.04.011
176. Ouane S, Popp J. High Cortisol and the Risk of Dementia and Alzheimer’s Disease: A Review of the Literature. *Front Aging Neurosci.* 2019;11(March):1–11. doi:10.3389/fnagi.2019.00043

177. Pierrehumbert B, Torrisi R, Ansermet F, Borghini A, Halfon O. Adult attachment representations predict cortisol and oxytocin responses to stress. *Attach Hum Dev.* 2012;14(5):453–476. doi:10.1080/14616734.2012.706394
178. Donaldson ZR, Young LJ. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science (80-)*. 2008;322(5903):900–904. doi:10.1126/science.1158668
179. Chard T., Boyd N., Forsling ML., McNeilly AS. LJ. Radioimmunoassay for Oxytocin : the Extraction of Oxytocin From Plasma , Parturition in Human and Goat Blood. *J Endocrinol.* 1970;48(2):223–234.
180. Love TM. Oxytocin, motivation and the role of dopamine. *Pharmacol Biochem Behav.* 2014;119:49–60. doi:10.1016/j.pbb.2013.06.011
181. Ross HE, Young LJ. Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Front Neuroendocrinol.* 2009;30(4):534–547. doi:10.1016/j.yfrne.2009.05.004
182. Burbach, J. P., Young, L. J., & Russell J. Oxytocin : Synthesis , Secretion and Reproductive Functions . Knobil and Neill , Physiology of Reproduction . *Knobil Neill's Physiol Reprod.* 2006;2(August):3055–3128.
https://www.researchgate.net/publication/319184099_Oxytocin_Synthesis_Secretion_and_Reproductive_Functions_Knobil_and_Neill_Physiology_of_Reproduction
183. Domes G, Heinrichs M, Gläscher J, Büchel C, Braus DF, Herpertz SC. Oxytocin Attenuates Amygdala Responses to Emotional Faces Regardless of Valence. *Biol Psychiatry.* 2007;62(10):1187–1190. doi:10.1016/j.biopsych.2007.03.025
184. Rutigliano G, Rocchetti M, Paloyelis Y, vd. Peripheral oxytocin and vasopressin: Biomarkers of psychiatric disorders? A comprehensive systematic review and preliminary meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2016;241:207–220. doi:10.1016/j.psychres.2016.04.117
185. Huffmeijer R, Van Ijzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ. Ageing and oxytocin: A call for extending human oxytocin research to ageing populations - A mini-review. *Gerontology.* 2012;59(1):32–39. doi:10.1159/000341333
186. Calzà L, Pozza M, Coraddu F, Farci G, Giardino L. Hormonal influences on brain

- ageing quality: Focus on corticotropin releasing hormone-, vasopressin- and oxytocin-immunoreactive neurones in the human brain. *J Neural Transm.* 1997;104(10):1095–1100. doi:10.1007/BF01273321
187. Wierda M, Goudsmit E, Van Der Woude PF, vd. Oxytocin cell number in the human paraventricular nucleus remains constant with aging and in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1991;12(5):511–516. doi:10.1016/0197-4580(91)90081-T
 188. Aulinas A, Pulumo RL, Asanza E, vd. Endogenous oxytocin levels in relation to food intake, menstrual phase, and age in females. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(4):1348–1356. doi:10.1210/jc.2018-02036
 189. Engel S, Klusmann H, Ditzen B, Knaevelsrud C, Schumacher S. Menstrual cycle-related fluctuations in oxytocin concentrations: A systematic review and meta-analysis. *Front Neuroendocrinol.* 2019;52:144–155. doi:10.1016/j.yfrne.2018.11.002
 190. Abbasinazari M, Heidari-Kord M, Mazaheri-Meybodi A, Eshraghi A, Bayati N. Plasma oxytocin level and sexual dysfunction in depressed women treated by either fluoxetine or citalopram: A pilot clinical trial. *Iran J Pharm Res.* 2018;17(1):408–414. doi:10.22037/ijpr.2018.2159
 191. Marar IE, Amico JA. Vasopressin, oxytocin, corticotrophin-releasing factor, and sodium responses during fluoxetine administration in the rat. *Endocrine.* 1998;8(1):13–18. doi:10.1385/ENDO:8:1:13
 192. Landry M, Frasier M, Chen Z, vd. Fluoxetine treatment of prepubescent rats produces a selective functional reduction in the 5-HT_{2A} receptor-mediated stimulation of oxytocin. *Synapse.* 2005;58(2):102–109. doi:10.1002/syn.20187
 193. Aravich PF, Rieg TS, Ahmed I, Lauterio TJ. Fluoxetine induces vasopressin and oxytocin abnormalities in food-restricted rats given voluntary exercise: relationship to anorexia nervosa. *Brain Res.* 1993;612(1–2):180–189. doi:10.1016/0006-8993(93)91659-G
 194. Damjanoska KJ, Van De Kar LD, Kindel GH, vd. Chronic fluoxetine differentially affects 5-hydroxytryptamine_{2A} receptor signaling in frontal cortex, oxytocin- and corticotropin-releasing factor-containing neurons in rat paraventricular nucleus. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;306(2):563–571. doi:10.1124/jpet.103.050534

195. Li Q, Levy AD, Cabrera TM, Brownfield MS, Battaglia G, Van de Kar LD. Long-term fluoxetine, but not desipramine, inhibits the ACTH and oxytocin responses to the 5-HT1A agonist, 8-OH-DPAT, in male rats. *Brain Res.* 1993;630(1–2):148–156. doi:10.1016/0006-8993(93)90652-4
196. Tabak BA, McCullough ME, Szeto A, Mendez AJ, McCabe PM. Oxytocin indexes relational distress following interpersonal harms in women. *Psychoneuroendocrinology.* 2011;36(1):115–122. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.07.004
197. Tops M, Van Peer JM, Korf J, Wijers AA, Tucker DM. Anxiety, cortisol, and attachment predict plasma oxytocin. *Psychophysiology.* 2007;44(3):444–449. doi:10.1111/j.1469-8986.2007.00510.x
198. Bendix M, Uvnäs-Moberg K, Petersson M, vd. Plasma oxytocin and personality traits in psychiatric outpatients. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;57:102–110. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.04.003
199. Scantamburlo G, Hansenne M, Fuchs S, vd. Plasma oxytocin levels and anxiety in patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2007;32(4):407–410. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.01.009
200. Cyranowski JM, Hofkens TL, Frank E, Seltman H, Cai HM, Amico JA. Evidence of dysregulated peripheral oxytocin release among depressed women. *Psychosom Med.* 2008;70(9):967–975. doi:10.1097/PSY.0b013e318188ade4
201. Turner RA, Altemus M, Enos T, Cooper B, McGuinness T. Preliminary Research on Plasma Oxytocin in Normal Cycling Women: Investigating Emotion and Interpersonal Distress. *Psychiatry.* 1999;62(2):97–113. doi:10.1080/00332747.1999.11024859
202. Opacka-Juffry J, Mohiyeddini C. Experience of stress in childhood negatively correlates with plasma oxytocin concentration in adult men. *Stress.* 2012;15(1):1–10. doi:10.3109/10253890.2011.560309
203. Stuebe AM, Grewen K, Meltzer-Brody S. Association between maternal mood and oxytocin response to breastfeeding. *J Women's Heal.* 2013;22(4):352–361. doi:10.1089/jwh.2012.3768
204. Anderberg UM, Uvnäs-Moberg K. Plasma oxytocin levels in female fibromyalgia

- syndrome patients. *Z Rheumatol*. 2000;59(6):373–379. doi:10.1007/s003930070045
205. Gordon I, Zagoory-Sharon O, Schneiderman I, Leckman JF, Weller A, Feldman R. Oxytocin and cortisol in romantically unattached young adults: Associations with bonding and psychological distress. *Psychophysiology*. 2008;45(3):349–352. doi:10.1111/j.1469-8986.2008.00649.x
206. Hoge EA, Pollack MH, Kaufman RE, Zak PJ, Simon NM. Oxytocin levels in social anxiety disorder. *CNS Neurosci Ther*. 2008;14(3):165–170. doi:10.1111/j.1755-5949.2008.00051.x
207. Zak PJ, Kurzban R, Matzner WT. Oxytocin is associated with human trustworthiness. *Horm Behav*. 2005;48(5):522–527. doi:10.1016/j.yhbeh.2005.07.009
208. Le Mellédo JM, Bradwejn J, Koszycki D, Bellavance F, Bichet D. Arginine-vasopressin and oxytocin response to cholecystokinin-tetrapeptide. *Peptides*. 2001;22(8):1349–1357. doi:10.1016/S0196-9781(01)00462-4
209. Ambrosini PJ. Historical development and present status of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (K-SADS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(1):49–58. doi:10.1097/00004583-200001000-00016
210. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, vd. 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):980–988. doi:10.1097/00004583-199707000-00021
211. Ünal F, Öktem F, Çuhadaroğlu FÇ, vd. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli – DSM – 5 Kasım 2016 – Türkçe Uyarlamasının (ÇDŞG – ŞY – DSM – 5 – T) Geçerlik ve Güvenirliği. *Türk Psikiyatr Derg*. 2019;30(X).
212. Chorpita BF, Moffitt CE, Gray J. Psychometric properties of the Revised Child Anxiety and Depression Scale in a clinical sample. *Behav Res Ther*. 2005;43(3):309–322. doi:10.1016/j.brat.2004.02.004
213. Gormez V, Kılınçaslan A, Orenkul AC, vd. Psychometric properties of the Turkish version of the Revised Child Anxiety and Depression Scale – Child Version in a

- clinical sample. *Psychiatry Clin Psychopharmacol*. 2017;27(1):84–92.
doi:10.1080/24750573.2017.1297494
214. Eisen A.R, Schaefer C.E. (2005). Separation Anxiety in Children and Adolescents, the Guilford Press, New York, London.
215. Teze, S., Arslan E. Ayrılık Kaygısı Değerlendirme Ölçeği – Çocuk / Ebeveyn Formu Geçerlik Ve Güvenilirlik Çalışması * Examination On The Validity And Reliability Of Separation Anxiety Assessment Scale Children' s / Parents'. *J Acad Soc Sci Stud*. 2016;(2003):333–344.
216. Brenning K, Soenens B, Braet C, Bosmans G. Journal of Social and Personal. *J Soc Pers Relat*. 2011;28(8):1048–1072. doi:10.1177/0265407511402418
217. Kırimer, F., Sümer, N., Akça E. Orta Çocuklukta Anneye Kaygılı ve Kaçınan Bağlanma : Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri-II Orta Çocukluk Dönemi Ölçeğinin Türkçeye Uyarlanması. *Türk Psikol Yazıları*. 2014;17(1):45–57.
218. Manicavasagar V, Silove D, Wagner R, Drobny J. A self-report questionnaire for measuring separation anxiety in adulthood. *Compr Psychiatry*. 2003;44(2):146–153. doi:10.1053/comp.2003.50024
219. Diriöz M, Alkin T, Yemez B, Onur E, Eminağaoğlu N. The validity and reliability of turkish version of separation anxiety symptom inventory and adult separation anxiety questionnaire. *Türk Psikiyatr Derg*. 2012;23(2):108–116. doi:10.5080/u6364
220. Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56–62. View Article.
221. Akdemir, A., Örsel, S., Dağ, İ., Türkçapar, H., İşcan, N., Özbay H. hamilton-depresyon-derecelendirme-ölçeği-toad-geçerlik-güvenilirlik.pdf. *Psikiyatr Psikol Psikofarmakol Derg*. 1996;4(4):251–259.
222. Zimmerman M, Chelminski I, Posternak M. ORIGINAL ARTICLES A Review of Studies of the Hamilton Depression Rating Scale in Healthy Controls. *J Nerv Ment Dis*. 2004;192(9):595–601. doi:10.1097/01.nmd.0000138226.22761.39
223. Hamilton M. the Assessment of Anxiety States By Rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50–55. doi:10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x

224. Yazıcı K, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, değerlendiriciler arası güvenirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg* 1998;9:114–7.
225. Guy, W. C. G. I. (1976). Clinical global impression. Assessment manual for Psychopharmacology, 217-222.
226. Feriante, J., Bernstein, B. (2020). Separation Anxiety. StatPearls [Internet].
227. Velez CN, Johnson J, Cohen P. A Longitudinal Analysis of Selected Risk Factors for Childhood Psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1989;28(6):861–864. doi:10.1097/00004583-198911000-00009
228. Miller WB, Sable MR, Csizmadia A. Pregnancy wantedness and child attachment security: Is there a relationship? *Matern Child Health J*. 2008;12(4):478–487. doi:10.1007/s10995-007-0254-8
229. Kim AR, Kim SY, Yun JE. Attachment and relationship-based interventions for families during neonatal intensive care hospitalization: A study protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2020;9(1):1–7. doi:10.1186/s13643-020-01331-8
230. Silverman WK, Kurtines WM, Jaccard J, Pina AA. Directionality of Change in Youth Anxiety Treatment Involving Parents: An Initial Examination. *J Consult Clin Psychol*. 2009;77(3):474–485. doi:10.1037/a0015761
231. Bögels SM, Siqueland L. Family cognitive behavioral therapy for children and adolescents with clinical anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(2):134–141. doi:10.1097/01.chi.0000190467.01072.ee
232. Silverman WK, Marin CE, Rey Y, Jaccard J, Pettit JW. Directional effects of parent and child anxiety 1 year following treatment of child anxiety, and the mediational role of parent psychological control. *Depress Anxiety*. 2021;(December 2020):1–9. doi:10.1002/da.23210
233. de Jong T.R. NID. Oxytocin and Aggression. *Behav Pharmacol neuropeptides oxytocin*. 2017;(2017):175–192. doi:10.1007/7854
234. Giel K, Zipfel S, Hallschmid M. Oxytocin and Eating Disorders: A Narrative Review

- on Emerging Findings and Perspectives. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2018;16(8):1111–1121. doi:10.2174/1570159x15666171128143158
235. Yamasue, H., & Domes G. Oxytocin and autism spectrum disorders. *Behav Pharmacol Neuropeptides Oxytocin*. 2017;(2017):449–465. doi:10.1007/7854
 236. Cardaillac C, Rua C, Simon EG, El-Hage W. L'ocytocine et la dépression du post-partum. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod*. 2016;45(8):786–795. doi:10.1016/j.jgyn.2016.05.002
 237. Horvat-gordon M, Granger DA, Schwartz EB, Nelson VJ, Kivlighan KT. Oxytocin is not a valid biomarker when measured in saliva by immunoassay. 2005;84:445–448. doi:10.1016/j.physbeh.2005.01.007
 238. Javor A, Riedl R, Kindermann H, Brandstätter W, Ransmayr G, Gabriel M. Correlation of plasma and salivary oxytocin in healthy young men - Experimental evidence. *Neuroendocrinol Lett*. 2014;35(6):470–473.
 239. Feldman R, Gordon I, Zagoory-Sharon O. The cross-generation transmission of oxytocin in humans. *Horm Behav*. 2010;58(4):669–676. doi:10.1016/j.yhbeh.2010.06.005
 240. Feldman R, Gordon I, Zagoory-Sharon O. Maternal and paternal plasma, salivary, and urinary oxytocin and parent-infant synchrony: Considering stress and affiliation components of human bonding. *Dev Sci*. 2011;14(4):752–761. doi:10.1111/j.1467-7687.2010.01021.x
 241. Hoffman ER, Brownley KA, Hamer RM, Bulik CM. Plasma, salivary, and urinary oxytocin in anorexia nervosa: A pilot study. *Eat Behav*. 2012;13(3):256–259. doi:10.1016/j.eatbeh.2012.02.004
 242. Burri A, Heinrichs M, Schedlowski M, Kruger THC. The acute effects of intranasal oxytocin administration on endocrine and sexual function in males. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(5):591–600. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.01.014
 243. Uzun, N. (2017). Ergen anksiyete bozukluklarında serum oksitosin ve vazopresin düzeyleri ve ilişkili faktörler.(Tez).
 244. Emiliano ABF, Cruz T, Pannoni V, Fudge JL. The interface of oxytocin-labeled cells

and serotonin transporter- containing fibers in the primate hypothalamus: A substrate for SSRIs therapeutic effects? *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(5):977–988.
doi:10.1038/sj.npp.1301206



10.EKLER

10.1.Ek1 Etik Kurul Onayı

Tarih ve Sayı: 23/06/2020-69880



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı :29624016-050.99- 854
Konu :Doç. Dr. Nusret SOYLU hk.

Sayın Doç. Dr. Nusret SOYLU
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

İlgi :Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 09/06/2020 gün ve 92558 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Nur Seda Gülcü ÜSTÜN' ün yürüteceği 2020/780 dosya numaralı "Separasyon Anksiyetesi Olan Çocukların ve Annelerinin Serum Oksitosin Düzeyleri ve Anksiyetedeği Değişimle İlişkinin İncelenmesi" başlıklı çalışma, kurulumuzun 12/06/2020 tarih ve 14 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Ali Yağız ÜRESİN
Kurul Başkanı

Doğrulamak için:<http://194.27.128.66/envision.Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BE8ARLU2V>

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Cihan KILIÇ Dahili : 31346

İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Çapa/Fatih/İSTANBUL
Tel : 0 212 414 21 38/414 20 00-31561 Faks : 0 212 414 21 38 / 635 11 93
e-posta : itf-dekanlik@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : <http://istanbultip.istanbul.edu.tr>



Tarih ve Sayı: 23/06/2020-102158

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	"Separasyon Anksiyetesi Olan Çocukların ve Annelerinin Serum Oksitosin Düzeyleri ve Anksiyetedeği Değişimle İlişkinin İncelenmesi"			
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Nusret SOYLU			
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	İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi			
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 ☒	ULUSLAR ARASI ☐

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Separasyon Anksiyetesi Olan Çocukların ve Annelerinin Serum Oksitosin Düzeyleri ve Anksiyetedeği Değişimle İlişkinin İncelenmesi"		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	05.06.2020		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☒		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	Belge Adı	Açıklama		
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
KARAR BİLGİLERİ	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☒	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD	
Karar No: 14		Tarih: 12/06/2020		
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında görevli Doç. Dr. Nusret SOYLU* nun sorumluluğunda ve Dr. Nur Seda Gülcü ÜSTÜN* ün 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 yayımlanan 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 ☐	e-imza
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	e-imza
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	e-imza
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	e-imza

* :Araştırma ile ilişki
 ** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan 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.
 “Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında çalışmaya katılan gönüllülerin verilerinin korunması ile ilgili tedbirleri almak Araştırmacının sorumluluğundadır”

10.2.Ek 2 Etik Kurul Başlık Değişikliği Onayı

Tarih ve Sayı: 12.10.2021-540720



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı :E-29624016-050.99-540720
Konu :Doç. Dr. Nusret SOYLU hk.

Sayın Doç. Dr. Nusret SOYLU
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

İlgi : Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 28/09/2021 gün ve 503427 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Nur Seda Gülcü ÜSTÜN'ün yürüteceği 2020/780 dosya numaralı "Seperasyon Anksiyetesi Olan Çocukların ve Annelerinin Serum Oksitosin Düzeyleri ve Anksiyetedeği Değişimle İlişkinin İncelenmesi" başlıklı çalışma, kurulumuzun 12/06/2020 tarih ve 14 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuştur.

İlgili değişiklik isteminiz, Değişiklik Bilgi Formu, Araştırma protokolüne ilişkin değişiklik, Çalışma başlığının "Seperasyon Anksiyetesi Olan Çocukların ve Annelerinin Plazma Oksitosin Düzeyleri ve Tedavi Sonrası Anksiyetedeği Değişimle İlişkinin İncelenmesi" olarak değiştirilmesi hakkında, kurulumuzun 08/10/2021 tarih ve 18 sayılı toplantısında yeniden görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Ali Yağız ÜRESİN
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: BSNQJ2HL82 Pin Kodu: 88242

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/istanbul-universitesi-ebys>

İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Çapa/Fatih/İSTANBUL

Tel : 0 212 414 21 38/414 20 00-31561 Faks : 0 212 414 21 38 / 635 11 93

e-posta : itf-dekanlik@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : <http://istanbul.tip.istanbul.edu.tr>

Kep Adresi: istanbuluniversitesi@so01.kep.tr

Bilgi için : Cihan KILIÇ
Dahili : 31346



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

10.3.Ek 3 Sosyodemografik Veri Formu

SEPERASYON ANKSİYETESİ OLAN ÇOCUKLARIN VE ANNELERİNİN PLAZMA OKSİTOSİN DÜZEYLERİ VE TEDAVİ SONRASI ANKSİYETEDKİ DEĞİŞİMİLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU

SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU

		Görüşme Tarihi:/...../.....
Adı Soyadı:	Dosya No:	Başvuru:
		Geliş sebebi:
Doğum tarihi (yaşı):	Telefon:	Oturduğu yer (ilçe):
Cinsiyeti: ☐ Kız ☐ Erkek	Kardeş sırası/.....	
Boy:	Kilo:	Kaçıncı çocuk:
VKİ:	Toplam çocuk sayısı:	
Çocuğunuzun sınıfı:	Çocuğunuzun ders başarısı(Son karne ortalaması):	
Çocuğunuza tanı konulmuş tıbbi bir hastalığı var mı? (tek tek hastalıklar yazılmalı) ☐ Hayır		
☐ Evet (tanısı:)		
Çocuğunuzun düzenli kullandığı bir ilaç var mı? ☐ Hayır ☐ Evet (ne:)		
Çocuğunuz için daha önce psikiyatriye başvurduunuz mu? ☐ Hayır ☐ Evet (nedeni:)		
Çocuğunuza daha önce psikiyatrik tanı konuldu mu? ☐ Hayır ☐ Evet (tanısı:)		
Çocuğunuza daha önce psikiyatrik tedavi uygulandı mı? ☐ Hayır ☐ Evet (tanısı:)		
Sigara:	Alkol:	Madde:
Annenin:	Babanın:	

Yaşı:**Yaşı:**

Eğitim durumu: Okur yazar değil / Okur yazar/ İlkokul mezunu / Ortaokul mezunu / Lise mezunu /Üniversite mezunu

Eğitim durumu: Okur yazar değil / Okur yazar/ İlkokul mezunu / Ortaokul mezunu / Lise mezunu /Üniversite mezunu

Mesleği:**Mesleği:**

Anne- baba: ☐ Birlikte ☐ Ayrı (ise nedeni:)

Anne: ()sağ ()yaşamıyor

Baba: ()sağ ()yaşamıyor

Aile tipi: ☐ Çekirdek ☐ Geniş

Aylık geliriniz (ortalama): ☐ 0-2324 TL ☐ 2324-4000 TL ☐ 4000-6000 TL ☐ 6000 TL ve üstü

Ailede Sosyal Güvence:

Ailede psikiyatrik tanısı olan var mı: ☐ Hayır ☐ Evet

Ailede psikiyatrik tanısı olan varsa kim: ☐ Yok ☐ Anne ☐ Baba ☐ Kardeş

Ailede psikiyatrik tanı ne: ☐ Yok ☐ Anne (.....) ☐ Baba (.....) ☐ Kardeş (.....)

Ailede sigara kullanım : ☐ Yok ☐ Anne (.....) ☐ Baba (.....) ☐ Kardeş (.....)

Ailede alkol kullanım : ☐ Yok ☐ Anne (.....) ☐ Baba (.....) ☐ Kardeş (.....)

Ailede madde kullanım: ☐ Yok ☐ Anne (.....) ☐ Baba (.....) ☐ Kardeş (.....)

Ailede tıbbi hastalığı olan var mı: ☐ Hayır ☐ Evet

Ailede tıbbi hastalığı olan varsa kim: ☐ Yok ☐ Anne ☐ Baba ☐ Kardeş

Ailede tıbbi hastalık ne: ☐ Yok ☐ Anne (.....) ☐ Baba
(.....) ☐ Kardeş (.....)

Gebelik öncesi folik asit kullanımı : ☐ Evet ☐ Hayır

Gebelik sırasında Alkol Kullanımı : ☐ Evet ☐ Hayır

Gebelik sırasında Madde Kullanımı : ☐ Evet ☐ Hayır

Gebelik sırasında Sigara kullanımı : ☐ Evet ☐ Hayır

Gebelik sırasında bir anormallik / komplikasyon varsa belirtiniz (Prenatal - natal - postnatal hipoksik doğum öyküsü , uzamış sarılık , ...) : ☐ Hayır ☐ Evet (se ne:)

Gebelik sırasında psikososyal sorun : ☐ Hayır ☐ Evet (se ne:)

Gebelik sırasında ilaç kullanımı : ☐ Hayır ☐ Evet

Gebelik Haftası (Haftasını belirtiniz) : Prematüre () Zamanında () Postmatüre ()

Doğum sırasında bir anormallik / komplikasyon varsa belirtiniz :

Doğum kilosu : 1.500 mg'ın altında 1.500-2.500 mg () 2.500-4.500 mg) 4.500 mg ve üstü ()

Gebelikteki Anne Yaşı :

Gebelikteki Baba Yaşı :

İstemli bir gebelik miydi? ☐ Evet ☐ Hayır

Planlı bir gebelik miydi? ☐ Evet ☐ Hayır

Bu gebelikten daha önce hiç düşük, ölü doğum vb. nedeniyle çocuk kaybı yaşadınız mı? ☐ Evet
☐ Hayır

Bu çocuğunuza gebelik esnasında düşük riski yaşadınız mı? ☐ Evet ☐ Hayır

Gebelik sürecinde çocuğa bakamayacağınızı düşündüğünüz oldu mu? ☐ Evet ☐
Hayır

Kendinizi “yeterince iyi bir anne” gibi hissediyor musunuz? ☐ Evet ☐ Hayır

Çocuğunuzun 0-2 yaş arasında primer bakımını annesi mi yaptı? ☐ Evet ☐ Hayır

Gebelik süresinde eşinizden fiziksel bir şiddet gördünüz mü? ☐ Evet ☐ Hayır

Doğumdan sonra çocuğunuza bakım vermenizi etkileyen herhangi bir şey oldu mu? ☐ Evet (se ne.... ☐ Hayır

Doğumdan sonra mutsuzluk, depresyon, kaygı yaşadınız mı? ☐ Evet ☐ Hayır

Doğumdan sonra mutsuzluk, depresyon, kaygı tedavisi aldınız mı? ☐ Evet ☐ Hayır

Çocuğunuzla uzun bir ayrılık yaşadınız mı? ☐ Evet ☐ Hayır

Sizin veya çocuğunuzun hiç hastaneye yatışı oldu mu? ☐ Evet ☐ Hayır

Çocuğunuz 0-2 yaş dönemindeyken işte çalıştınız mı? ☐ Evet (se ne kadar bir süre:..... ☐
Hayır

10.4.Ek 4 Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU (BGOF)

(Seperasyon Anksiyetesi Bozukluğu olan gönüllülerin velisi/vasisi içindir)

ARAŞTIRMANIN ADI: “Seperasyon Anksiyetesi Olan Çocukların ve Annelerinin Plazma Oksitosin Düzeyleri ve Tedavi Sonrası Anksiyetedeği Değişimle İlişkinin İncelenmesi”

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce verebilmeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyun.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR? Seperasyon (Ayrılık) anksiyetesi bozukluğu, ebeveynlerinden veya yakın olduğu kişilerden ayrılmaya ilişkin aşırı korku veya endişe ile karakterizedir. Seperasyon anksiyetesi bozukluğu olan çocuklar ebeveynlerinden ayrıldıklarında kendileri ve ebeveynlerinin sağlığı ve güvenliği hakkında aşırı endişe duyarlar, ayrılık konusunu içeren kabuslar görebilirler, tek başlarına uyumakta zorlanırlar, ebeveynlerinden ayrıldıklarında karın ağrısı, baş ağrısı gibi şikayetler yaşayabilirler, okula gitmeyi reddedebilirler. Seperasyon anksiyetesi çocukların ortalama % 2’ sinde görülür, en sık görülen çocukluk çağı kaygı bozukluğudur ve ortalama 7 yaşında görülür. Seperasyon anksiyetesi bozukluğunun nedenleri arasında genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda seperasyon anksiyetesine çocuğun ebeveynine güvensiz bağlanmasının neden olabileceği, annenin psikososyal sorunlarının da anne çocuk bağına bozabileceği gösterilmiştir. Anne çocuk bağlanması için gerekli bir hormon Oksitosindir. Oksitosin kaygıyı azaltan bir hormondur, anne çocuk etkileşimi esnasında artmaktadır. Yapılan çalışmalarda kaygılı olan çocuklarda veya erişkinlerde oksitosin düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Oksitosinin anne çocuk bağlanmasındaki görevi düşünülünce seperasyon anksiyetesi olan çocuk ve ergenlerde oksitosin düzeylerini ölçmek yeni tedavi seçenekleri geliştirebilmek için oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Çalışmamızın amacı, polikliniğimizde takip edilen seperasyon anksiyetesi bozukluğu olan çocuklardan ve annelerinden kan örnekleri alarak, bu örneklerden oksitosin hormonu incelemelerini yaparak

ve çocuğunuzdaki ve annelerindeki oksitosin kan düzeyleri ile sağlıklı gelişen diğer çocukların ve annelerinin oksitosin kan düzeyleri arasında farklılıklar olup olmadığını; varsa bu farklılıkların takip edilen süre içinde nasıl değişim göstereceğini belirlemektir.

KATILMA KOŞULLARI NELERDİR? Bu çalışmaya 6-12 yaş arası seperasyon anksiyetesi tanısı alan çocuk ile anneleri katılabilecektir. Katılımcıların otizm spektrum bozukluğu ve zihinsel yetersizlik teşhisi almamış olması gerekmektedir. Katılımcıların annelerinin çocuğunun bakımını bizzat yapıyor olması, emzirme döneminde olmaması, herhangi bir psikiyatrik ilaç kullanmaması gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR? Bu araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, sizden ve çocuğunuzdan bazı formları doldurmanız istenecektir. Öncelikle çocuğunuzun kaygı durumunu değerlendirmek için tarafımızca yarı yapılandırılmış klinik bir değerlendirilme yapılacak, ardından anneler tarafından sosyodemografik bilgi formu ve Hamilton Depresyon Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği, Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Anketi doldurulması istenecektir. Çocuklar tarafından ise Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş formu, Ayrılık kaygısı değerlendirme ölçeği ve Yakın ilişkilerde Yaşantılar Envanteri II- Orta Çocukluk Ölçeği klinisyen eşliğinde doldurması istenecektir. Çocukların ölçekleri doldurma süresi ortalama 30 dakikadır, çocuklar sıkılırlarsa 5 dakika ara verebilirler. Anlamadığınız ya da okumakta zorlandığınız herhangi kısımda Arş. Gör. Dr. Nur Seda Gülcü Üstün size yardım edecektir. Bu değerlendirmelerin sonrasında klinik hemşiresi tarafından çocuğunuzdan 5 - 8 cc kan alınacak, özel bir tüpün içine alındıktan sonra incelemeyi yapacak laboratuvara gönderilecektir. Bu çalışma esnasında çocuğunuzun kaygı durumuyla ilgili rutin bir takip ve tedavi uygulanacaktır. Çalışma süresi içerisinde doktorunuzun önerisi dışında ek bir ilaç kullanmayınız. Takibinizin tedavi sonrasında siz ve çocuğunuzdan tekrar 5-8 cc kan alınacaktır.

SORUMLULUKLARIM NELERDİR? Araştırma için yapılacak görüşmeye ve kan vermeye kendi imkanlarınızla gelmeniz istenecektir. Araştırmaya katıldığınız için rutin tedavi masraflarınız dışında bir parasal sorumluluk altına girmeyeceksiniz.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEK? Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre görüşme başına yaklaşık 2 saat kadardır. Kendi polikliniğinizdeki 3 aylık rutin takip ve tedavinin ardından aynı değerlendirmeler yeniden yapılacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARARLAR NELERDİR? Bu araştırma ile seperasyon anksiyetesi bozukluğu olan çocuklar ve annelerinde oksitosin düzeylerinde farklılıklar olup olmadığını görerek hastalığın biyolojik temellerinin daha iyi açıklanması ve Seperasyon anksiyetesi tanısı alan çocukların daha etkin bir şekilde tedavi edilebilmeleri hedeflenmektedir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NELERDİR? Bu araştırma için sizden kan alınacaktır. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında kan alınan bölgede ağrı ve morarma ile nadiren işlem sırasında bayılma olabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük kan pıhtısı oluşabilir. Bu tür sorunlarla karşılaşma riskini minimuma indirmek için gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASI SAKINCA İLAÇLAR VEYA BESİNLER NELERDİR? Eğer herhangi bir nedenle kan sulandırıcı ilaç kullanıyorsanız gerekli önlemlerin alınabilmesi için bunu kan alma işleminden önce söylemelisiniz. Kan alımı esnasında aç kalmanız gereklidir. Çalışma esnasında araştırmacılar tarafından size herhangi bir ilaç uygulaması söz konusu olmayacağından çeşitli nedenlerle kullandığınız başka ilaçlarınız varsa bunları doktorlarınızın uygun gördüğü şekilde almaya devam ediniz.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM? Çalışma kriterlerine uymamanız veya çalışma sürecinde araştırdığımız değerlerin değişmesine neden olabilecek herhangi bir durum gelişmesi halinde çalışma dışı bırakılabilirsiniz. Bu durum çocuğunuzun tedavisini etkilemeyecektir, poliklinik hekimi takibine devam edecektir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ARAMAM GEREKİRSE SİZE NASIL ULAŞABİLİRİM? Araştırma hakkında bilgi almak için ya da diğer sorularınız için 05312032300'dan Dr. Nur Seda Gülcü Üstün'e ulaşabilir ya da 12832'den klinik sekreteri Sema Tınmaz' a mesaj bırakabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR? Bu araştırma ile ilgili hiçbir tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları sizden veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi veya özel kurum veya kuruluşlardan talep edilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR? Bu çalışmayı destekleyen kurum İstanbul Üniversitesi'dir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE ŞAHSIMA HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR? Bu çalışma gönüllülük esasına dayalı olup size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR? Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz veya herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırmanın sonuçları yukarıda belirtilen bilimsel amaçla kullanılacaktır. Alınan kan örnekleri, daha sonra başka biyolojik ve kalıtsal faktörleri incelemek amacı ile de kullanılabilir. Araştırmaya katılmayı kabul etmemeniz veya araştırmadan ayrılmanız çocuğunuzun polikliniğimizdeki tedavi sürecini etkilemeyecektir.

ARAŞTIRMA ESNASINDA VERDİĞİM BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ SAĞLANABİLECEK MİDİR? Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Tıbbi bilgilerinize sadece araştırmada yer alan kişilerle araştırmanın güvenilirliğini denetleyen kurum ve kuruluşlar ulaşabilirler.

Katılımcının Velisinin/Vasisinin Beyanı

Sayın Dr. Nur Seda Gülcü Üstün tarafından İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırmaya ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına 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 parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun 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 parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Nur Seda Gülcü Üstün'ü 05312032300 nolu telefon ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fak. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Süleymaniye Mahallesi Takvimhane Cad. No:19 adresinden 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.

- "Seperasyon Anksiyetesi Olan Çocukların ve Annelerinin Plazma Oksitosin Düzeyleri ve Tedavi Sonrası Anksiyetedeği Değişimle İlişkinin İncelenmesi" araştırması kapsamında çocuğumdan alınan biyolojik örneklerin sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.
- "Seperasyon Anksiyetesi Olan Çocukların ve Annelerinin Plazma Oksitosin Düzeyleri ve Tedavi Sonrası Anksiyetedeği Değişimle İlişkinin İncelenmesi" araştırması kapsamında çocuğumdan alınan biyolojik örneklerin ileride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- "Seperasyon Anksiyetesi Olan Çocukların ve Annelerinin Plazma Oksitosin Düzeyleri ve Tedavi Sonrası Anksiyetedeği Değişimle İlişkinin İncelenmesi" araştırması kapsamında çocuğumdan alınan biyolojik örneklerin hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

- İmzalı bu formun 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 Velisinin/Vasisinin:

Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının:

Adı-soyadı/ İmzası/ Tarih

Gerekliyse olur işlemine tanık olan kişinin:

Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Yasal temsilcinin

Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

10.5.Ek 5 Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği- Yenilenmiş (ÇADÖ-Y)

		ASLA	BAZEN	SIK SIK	HER ZAMAN
1.	Bazı konularda endişe/kaygı duyarım	(0)	(1)	(2)	(3)
2.	Kendimi üzgün veya boşlukta hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)
3.	Bir sorunun olduğunda midemde tuhaf bir his olur	(0)	(1)	(2)	(3)
4.	Bir işte başarısız olduğumu veya işi iyi yapmadığımı düşündüğüm zaman endişelenirim/kaygılanırım	(0)	(1)	(2)	(3)
5.	Evde yalnız kalmaktan korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
6.	Hiçbir şeyden eskisi kadar zevk almıyorum	(0)	(1)	(2)	(3)
7.	Sınava gireceğim zaman korkarım/ endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
8.	Birinin bana kızgın olduğunu düşündüğümde endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
9.	Ailemden uzakta olmak beni endişelendirir	(0)	(1)	(2)	(3)
10.	Aklımdaki kötü ya da aptalca düşünceler veya görüntüler beni rahatsız eder	(0)	(1)	(2)	(3)
11.	Uyku sorunun var	(0)	(1)	(2)	(3)
12.	Okulda başarısız olacağımdan korkarım/ endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
13.	Ailemden birinin başına çok kötü bir şey geleceğinden endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
14.	Hiçbir neden yokken aniden sanki nefes alamıyorum gibi hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)
15.	İştahım ile ilgili sorunlarım var	(0)	(1)	(2)	(3)
16.	Yaptığım şeyleri tam veya doğru yapıp yapmadığımı tekrar tekrar kontrol ederim (lambaların kapatıldığından, kapının kilitlendiğinden emin olmak gibi)	(0)	(1)	(2)	(3)
17.	Kendi başıma uyumam gerekirse bundan korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
18.	Sabahları gergin veya endişeli hissettiğimden okula gitmek istemem	(0)	(1)	(2)	(3)
19.	Hiçbir şey için enerjim yok	(0)	(1)	(2)	(3)
20.	Aptalca görüldüğümünden endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
21.	Kendimi çok yorgun hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)
22.	Başıma kötü şeyler geleceğinden endişe ederim	(0)	(1)	(2)	(3)
23.	Kötü ve saçma düşünceleri kafamdan atamıyorum	(0)	(1)	(2)	(3)
24.	Bir sorunun olduğunda kalbim çok hızlı atar	(0)	(1)	(2)	(3)
25.	Rahat bir şekilde düşünemem	(0)	(1)	(2)	(3)
26.	Hiçbir nedeni yokken aniden titreme ve ürperme hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)
27.	Başıma kötü bir şey geleceğinden endişe ediyorum	(0)	(1)	(2)	(3)
28.	Bir sorunun olduğunda titrediğimi hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)
29.	Kendimi değersiz hissediyorum	(0)	(1)	(2)	(3)
30.	Yanlış yapmaktan kaygılanırım/endişe ederim	(0)	(1)	(2)	(3)
31.	Kötü şeylerin olmasını engellemek için özel bazı düşünceleri (sayılar, kelimeler gibi) aklımdan geçirmem gerekir	(0)	(1)	(2)	(3)

32.	Diğer insanların benim hakkında ne düşündükleri beni endişelendirir	(0)	(1)	(2)	(3)
33.	Kalabalık yerlerde (alışveriş merkezi, sinema, otobüsler, yoğun oyun alanları gibi) bulunmaktan korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
34.	Hiçbir nedeni yokken birden yoğun korku duyarım	(0)	(1)	(2)	(3)
35.	Gelecek hakkında endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
36.	Hiçbir nedeni yokken aniden başım döner ve bayılacak gibi olurum	(0)	(1)	(2)	(3)
37.	Ölüm hakkında düşünürüm	(0)	(1)	(2)	(3)
38.	Sınıfımın önünde konuşma yapmak beni korkutur	(0)	(1)	(2)	(3)
39.	Kalbim sebepsiz yere aniden çok hızlı çarpmaya başlar	(0)	(1)	(2)	(3)
40.	Hareket etmek istemiyor gibi hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)
41.	Ortada korkulacak bir şey yokken aniden korkutucu bir his yaşamaktan endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
42.	Aynı şeyi tekrar tekrar yapmak zorunda hissedirim (ellerimi yıkamak, temizlik yapmak veya bir şeyleri belli bir sıraya koymak gibi)	(0)	(1)	(2)	(3)
43.	İnsanların önünde aptal durumuna düşmekten korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
44.	Kötü şeylerin olmasını engellemek için bazı şeyleri "tam olması gereken biçimde" yapmak zorunda hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)
45.	Geceleri yatağa gittiğimde endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
46.	Gece evden uzakta kalmaktan (başkasının evinde uyumak gibi) korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
47.	Kendimi huzursuz hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)

10.6.Ek 6 Ayrılık Kaygısı Değerlendirme Ölçeği-Çocuk Formu (AKDÖ-ÇF)

Yönerge (yönlendirme): Aşağıdaki her bir soruyu dikkatli bir şekilde okuyunuz ve sizin için bu soruların 'hiçbir zaman, bazen, sık sık veya her zaman' olduğuna karar veriniz. Daha sonra her bir soru için sizi/kendinizi en iyi tanımladığını düşündüğüne kelimenin önündeki alana X işareti koyunuz. Doğru veya yanlış cevap yoktur, sizin genellikle nasıl hissettiğini tanımlayan kelimeleri hatırlayınız ve tercih ediniz.

Genellikle nasıl (hangi sıklıkla)

1. Geceleri uykuya dalıncaya kadar annen veya babandan seninle kalmalarını ister misin?	Hiçbir zaman	Bazen	Sık Sık	Her zaman
2. Doğum günü partisi veya oynamak için bir yere gittiğinde annen veya babanın tam zamanında gelip seni almaları için söz vermelerini ister misin?	Hiçbir zaman	Bazen	Sık Sık	Her zaman
3. Odanda kimse yokken yalnız kalmaktan korkar mısın?	Hiçbir zaman	Bazen	Sık Sık	Her zaman
4. Oynamak için en iyi arkadaşının evine yalnız başına gitmeye korkar mısın?	Hiçbir zaman	Bazen	Sık Sık	Her zaman
5. Geceleri yalnız uyumaktan korkar mısın?	Hiçbir zaman	Bazen	Sık Sık	Her zaman
6. Oyuna, doğum günü partisine veya okul sonrası aktivitelerine gittiğinde anne veya babanın seninle kalmasını ister misin?	Hiçbir zaman	Bazen	Sık Sık	Her zaman

7. Annenin veya babanın senin görebildiğin bir yerde olup olmadığını sık sık kontrol eder misin?	Hiçbir zaman	Bazen	Sık Sık	Her zaman
8. Okula giderken tek başına servise binmekten çekinir misin?	Hiçbir zaman	Bazen	Sık Sık	Her zaman
9. Başına kötü şeyler gelebileceğinden kaygılanır mısın?	Hiçbir zaman	Bazen	Sık Sık	Her zaman
10. Bütün gece rahat uyuyabilmek için anne veya babanın yanında olmasına ihtiyaç hisseder misin?	Hiçbir zaman	Bazen	Sık Sık	Her zaman
11. Banyo yapmak, duş almak veya dişlerini fırçalamak için banyoda yalnız kalmaktan çekinir korkar mısın?	Hiçbir zaman	Bazen	Sık Sık	Her zaman
12. Annen veya baban çalışmak veya işini yapmak için evden ayrılırken herhangi biriyle evde kalmaktan korkar mısın?	Hiçbir zaman	Bazen	Sık Sık	Her zaman
13. Gündüzleri odanda yalnız olmaktan korkar mısın?	Hiçbir zaman	Bazen	Sık sık	Her zaman
14. Oynamak için iyi bir arkadaşının evine bırakılmaktan korkar mısın?	Hiçbir zaman	Bazen	Sık sık	Her zaman

10.7.Ek 7 Yakın İlişkilerde Yaşantılar Envanteri II-Orta Çocukluk Dönemi (YİYE-II)

Aşağıda anneniz ile olan ilişkinizi belirlemek amacıyla bazı sorular sorulmuştur. Lütfen soruların yanındaki kutucuklara 1.Hiç katılmıyorum 2.Katılmıyorum 3. Pek katılmıyorum 4.Kararsızım 5.Biraz katılıyorum 6=Katılıyorum 7=Tamamen katılıyorum şeklindeki derecelendirmelerden sizin için en uygun olanı işaretleyiniz.

	1	2	3	4	5	6	7
1. Annem artık beni sevmeyecek diye korkuyorum.							
2. Gerçekte ne hissettiğimi anneme söylemekten hoşlanmıyorum.							
3. Annemin beni terk edebileceğinden korkuyorum.							
4. Anneme, ne düşündüğümü ve ne hissettiğimi kolaylıkla söylerim.							
5. Annemin beni gerçekten sevmediğinden korkuyorum.							
6. Annemin yardımına ihtiyacım olduğunu kabul etmekte zorlanırım.							
7. Annemin, benim onu sevdiğim kadar beni sevmediğinden endişe ediyorum.							
8. Anneme yakın olmak, ona sarılmak konusunda rahatımdır.							
9. Benim annemi sevdiğim kadar annemin de beni sevmesini isterim.							
10. Kendim hakkındaki birçok şeyi anneme söylemekte zorlanırım.							
11. Annemle olan ilişkimiz hakkında kaygılanıyorum.							
12. Annemle çok yakın olmayı tercih etmem.							
13. Annemi görmediğim zamanlarda beni artık düşünmüyor diye endişeleniyorum.							
14. Annem bana çok fazla sarılıp kucakladığında rahatsız olurum.							
15. Anneme sevgimi gösterdiğimde, onun beni aynı derecede sevmeyeceğinden korkarım.							
16. Kendimi anneme her zaman yakın hissederim.							
17. Annenim beni terk edeceğinden pek korkmam.							
18. Anneme yakın olmak benim için hiç de zor değildir.							
19. Annemin söylediği ve yaptığı bazı şeyler kendimden şüphe etmeme neden olur.							
20. Sorunlarım ve endişelerim hakkında annemle konuşurum.							
21. Annenim beni terk edeceğinden korkmuyorum.							
22. Kendimi kötü hissettiğimde annemle konuşmak beni rahatlatır.							

23. Annemin bazen; benim istediğim kadar yakın olmak istemediğini hissediyorum.							
24. Anneme hemen hemen her şeyi anlatırım							
25. Bazen annem bana olan duygularının sebepsiz yere değiştiğini düşünüyorum.							
26. Her şeyi olduğu gibi annemle konuşun.							
27. Kendimi anneme çok yak m hissetmek istediğim halde, onun bundan hoşlanmayacağından korkuyorum.							
28. Annem bana çok yakın olmayı istediği zamanlarda kendimi rahatsız ve gergin hissediyorum.							
29. Gerçekten ne düşündüğümü ve ne hissettiğimi bilirse annemin bundan hoşlanmayacağını düşünüyorum.							
30. Annemden kolaylıkla yardım isteyebilirim.							
31. Annemden istediğim kadar sevgi ve destek görmediğim için ona kızgınım.							
32. Anneme kolaylıkla güvenebilirim.							
33. Annenim diğer çocukları düşündüğü kadar beni düşünmeyeceğinden korkarım.							
34. Anneme olan sevgimi göstermek benim için kolaydır.							
35. Ancak bir sorun çıkardığımda annemin dikkatini çekebildiğimi düşünüyorum.							
36. Annenim beni çok iyi anladığımı hissediyorum.							

10.8.Ek 8 Yetişkin Ayrılma Anksiyetesi Anketi (YAAA)

Aşağıdaki sorular bir yetişkin (18 yaş üzeri) olarak yaşamış olabileceğiniz bazı belirtilere yöneliktir. Lütfen bu belirtileri yaşıyıp yaşamadığınıza göre sorunun karşısındaki uygun yeri işaretleyiniz.

Lütfen tüm soruları yanıtlayınız.

	Çok Sıklıkla	Sıklıkla	Nadiren	Hiç
1- Size yakın olan kişilerle birlikte evinizdeyken kendinizi daha güvende hissettiniz mi?				
2- Evinizden saatlerce uzak kalmakta zorluk çektiniz mi?				
3- Çantanızda veya cüzdanınızda size güven ya da huzur veren bir şeyler taşır mısınız?				
4- Uzun bir yolculuğa çıkmak üzere evden ayrılmazdan önce aşırı stres yaşadınız mı?				
5- Size yakın olan birinden ayrılmakla ilgili kâbuslar ya da rüyalar gördüğünüz oldu mu?				
6- Bir yolculuğa çıkmanızdan önce size yakın olan birinden ayrılmakla ilgili aşırı stres yaşadınız mı?				
7- Günlük işleriniz aksadığında çok huzursuz olur musunuz?				
8- Size en yakın kişilerle olan ilişkilerinizin yoğunluğu konusunda endişelendiniz mi? Örneğin çok aşırı bağlı olmanızdan dolayı.				
9- İşiniz veya diğer düzenli ev dışı uğraşlarınız için evinizden ayrılmadan önce baş ağrısı, mide ağrısı ya da bulantı gibi (veya başka) belirtiler oldu mu?				

10- İnsanları yakınınızda tutmak için çok fazla konuştuğunuzu fark ettiğiniz oldu mu?				
11- Size yakın kişilerden ayrıldığınızda (örneğin işe gitmek ya da evden dışarıya çıkmak için), özellikle onların nerede oldukları konusunda endişelendiniz mi?				
12- Gece tek başınıza uyumakta güçlük çeker misiniz? Örneğin bir yakınınız evdeyse daha iyi uyur musunuz?				
13- Size yakın olan kişilerin seslerini işitebiliyor ya da televizyonun veya radyonun sesini duyuyorsanız daha kolay uyuduğunuzu fark ettiniz mi?				
14- Size yakın olan kişilerden uzak kaldığınızı düşündüğünüzde çok sıkıntı yaşadınız mı?				
15- Evinizden uzakta olmayla ilgili kâbuslar ya da rüyalar gördünüz mü?				
16- Yakınlarınızın ciddi bir zarar görebileceği hakkında çok fazla endişelenir misiniz? Örneğin, bir trafik kazası geçirmeleri veya ölümcül bir hastalığa yakalanmaları gibi.				
17- Günlük olağan işlerinizi yaparken, size yakın olan kişilerle bağlantı kurmanızı engelleyecek değişimlerin olması sizi çok huzursuz eder mi?				
18- Önemseydiğiniz insanların sizi terk edeceği konusunda çok fazla endişelenir misiniz?				
19- Hiç, evde ya da yatak odasında ışıklar açıkken daha iyi uyuduğunuzu fark ettiğiniz mi?				

20- Özellikle size yakın kişiler evde değilse, evde tek başınıza kalmaktan kaçınmaya çalışır mısınız?				
21- Size yakın olanlardan ayrıldığınızı ya da onların sizi terk ettiğini düşündüğünüzde, aniden gelen sıkıntı nöbetleri ya da panik ataklarınız (örneğin, aniden titreme, terleme, çarpıntı, nefes darlığı gibi) oldu mu?				
22- Size yakın olan kişilerle düzenli olarak (örneğin her gün) telefon görüşmeleri yapamadığınızda sıkıntı yaşadığınızı fark ettiniz mi?				
23- Önemseydiğiniz birisi sizi terk ettiğinde, bu durumla başa çıkamayacağınızdan ya da onsuz yapamayacağınızdan korktunuz mu?				
24- Size yakın olan kişilerden ayrıldığınızda aniden gelen sıkıntı nöbetleri ya da panik ataklarınız (örneğin ani titreme, terleme, çarpıntı, nefes darlığı gibi) oldu mu?				
25-Sizi, yakın olduğunuz birilerinden ayırabilecek muhtemel olaylarla hakkında çok fazla endişelenir misiniz? Örneğin, işle ilgili gereklilikler gibi.				
26- Hiç, size yakın olan kişiler "çok fazla konuştuğunuzu" söylediler mi?				
27- Bazı insanlarla olan ilişkilerinizin, onlar için sorunlar oluşturacak kadar yakın olduğu konusunda endişelenir misiniz?				

10.9.Ek 9 Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ)

Hastanın adı -soyadı: Test tarihi (gün-ay-yıl) : Testi uygulayan hekim:

1 DEPRESİF DUYGUDURUM (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0= Yok.

1= Sadece sorulan yanıtlarken anlaşıyor.

2= Hasta bu durumları daha açık şekilde söylüyor.

3= Depresyonun sözel olmayan belirtilerini açıkça gösteriyor (postür, yüz ifadesi, ses, ağlama).

4= Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, sözel ve sözel olmayan yolla açıkça belirtiyor.

SUÇLULUK DUYGUSU

0= Yok.

1= Kendini suçlu bularak, insanları üzdüğünü hissediyor.

2= Geçmişteki hatalar veya günahlara ilişkin suçluluk düşünceleri var.

3= O anki hastalığını bir ceza olarak kabul ediyor, suçluluk sanrıları var.

4= Suçlayıcı veya itham edici sesler duyuyor ve/veya tehdit edici görsel varsanılar görüyor.

İNTİHAR

0= Yok.

1 = Hayatın yaşamaya değmeyeceğini hissediyor.

2= Ölmüş olmayı arzuluyor veya kendisi için olası her türlü ölümü düşünüyor.

3= İntihar düşünceleri veya davranışı var.

4= İntihar girişimi (herhangi bir ciddi girişim 4 puan olarak değerlendirilir).

4. UYKUYA DALMA GÜÇLÜĞÜ ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

0= Uykuya dalmada herhangi bir güçlük çekmiyor.

1= Son üç geceden en az birinde uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.

2= Son üç geceden üçünde de uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.

5. GECE YARISI UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

0= Yok.

1= Son üç geceden en az birinde, gece boyunca huzursuz ve rahatsız olmaktan yakınıyor.

2= Her gece uyanıyor (tuvalet gereksinimi dışında her yataktan kalkış 2 puan olarak değerlendirilir)

6. SABAH ERKEN UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

0= Yok.

1= Sabahın erken saaderinde uyanıyor, fakat tekrar uyuyor.

2- Yataktan kalktıktan sonra tekrar uyuyamıyor.

7. İŞ VE AKTİVİTELER

0= Sorun yok.

1= Aktiviteleriyle, işiyle ya da hobileriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.

2=Aktivite, hobiler veya işe duyulan ilginin kaybolması - hasta bunu doğrudan kendi söyler veya dolaylı olarak kayıtsızlık ve kararsızlığı ile gösterir.

3= Aktivitelerc ayrılan zamanda veya üretkenlikte azalma. Hastane değerlendirmesinde, eğer hasta en az üç saatini aktivitelere (hastane işi veya hobileri) ayırmıyorsa 3 puan verin.

4= O anki hastalığı nedeniyle çalışmayı bırakmış. Hastanede, hasta servis işleri dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa veya yardım almadan servis işlerini yapamıyorsa, 4 puan ile değerlendirin.

8. RETARDASYON

(Düşünme ve konuşmada yavaşlama; konsantre olma yeteneğinin bozulması; motor aktivitenin azalması).

- 0= Normal konuşma ve düşünme.
- 1= Görüşme sırasında hafif retardasyon gözleniyor.
- 2= Görüşme sırasında açıkça retardasyon gözleniyor.
- 3= Görüşme yapmakta güçlük çekiyor.
- 4= Tam stupor.

9. AJİTASYON

- 0= Yok.
- 1= Şüpheli veya hafif ajitasyon.
- 2= Eller, saçlar vb. ile oynama.
- 3= Ayakta dolaşma, sakın oturamama.
- 4= Ellerini ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak yeme.

PSİŞİK ANKSİYETE

- 0= Yok.
- 1= Sübjektif gerilim ve irritabilité.
- 2= Küçük şeylerden kaygı duyma.
- 3= Yüzde veya konuşmada belirgin endişe ifadesi
- 4= Yaşamını belirgin olarak etkileyen sıkıntı ve korkularını anlatıyor.

SOMATİK ANKSİYETE

Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler:

Gastrointestinal - ağız kuruluğu, gaz çıkarma, hazımsızlık, diyare, kramplar, geğirme

Kardiyovasküler - palpasyonlar, baş ağrıları

Solunumla ilgili- hiperventilasyon, iç çekme

Sık idrara çıkma

Terleme.

0= Yok. 1= Hafif. 2= Orta. 3= Şiddetli. 4= Çok şiddetli.

SOMATİK SEMPTOMLAR - GASTROİNTESTİNAL

0= Yok.

1= İştahsız, ancak hastane personelinin teşvikiyle yiyor. Karında şişkinlik.

2= Hastane personeli zorlamadan yemekte güçlük çekiyor. Gıda alımı azalmıştır. Kabızlıktan yakınıyor.

13. SOMATİK SEMPTOMLAR - GENEL

0= Yok.

1= Ekstremitelerde, sırtta veya başta ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrıları ve kas ağrıları. Enerji kaybı ve yorgunluk hissi.

2- Açıkça ve sürekli yorgun ve tükenmiştir veya belirgin bir yakınması vardır.

GENİTAL SEMPTOMLAR

(Libido kaybı, menstruel bozukluklar gibi semptomlar).

0= Yok. (Cinsel ilgi ve aktivite her zamanki gibidir)

1= Hafif. (Cinsel istek ve zevk orta derecede azalmıştır)

2=Şiddetli. (Cinsel istek ve zevk açıkça yoktur)

HİPOKONDRIASİS

0= Yok.

1 = Vücut semptom ve işlevleriyle her zamankinden biraz daha fazla meşguldür.

2= Fiziksel sağlığından belirgin olarak kaygılanmaktadır.

3= Bütün semptomlarını açıklayabilecek bir fiziksel hastalığı olduğundan emindir (örneğin beyin tümörü, kanser vb).

Ancak sanrsal düzeyde değildir, ikna edilebilir.

4= Hipokondriak düşünceler sanrsal düzeydedir.

KİLO KAYBI

(A veya B değerlendirmesi yapın).

Anamneze göre değerlendirirken: 0»Kilo kaybı yok.

1= Mevcut hastalığa bağlı olası kilo kaybı.

2= Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

Haftalık ölçümlerde (doktor veya sağlık personeline yapılan). Gerçek vücut ağırlığı değişiklikleri ölçülürken.

0= Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı.

1= Haftada 0.5 kg'dan fazla kilo kaybı.

2= Haftada 1 kg'dan fazla kilo kaybı.

İÇGÖRÜ

0= Depresif ve hasta olduğunun farkında.

1= Hastalığın farkında, fakat bunu kötü gıdalar, iklim, aşın çalışma, virüs, dinlenme ihtiyacı gibi nedenlere bağlıyor.

2= Hasta olduğunu tümüyle reddediyor.

TOPLAM PUAN

0-7= Depresyon yok 8-15= Hafif depresyon 16 ve üstü= Majör depresyon

10.10.Ek 10 Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ)

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

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)

Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin

	Puan
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ	☐
2. GERİLİM	☐
3. KORKULAR	☐
4. UYKUSUZLUK	☐
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	☐
6. DEPRESİF MİZAÇ	☐
7. SOMATİK (muskuler)	☐
8. SOMATİK (duygusal)	☐
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	☐
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	☐
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	☐
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	☐
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	☐
14. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ	☐
TOPLAM PUAN:	
PSİŞİK (1,2,3,5,6)	
SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)	

10.11.Ek 11 Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ)**Hastanın Adı, Soyadı:****Tarih:****Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:****Değerlendirici:****KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (KGİ)****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