

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

YAYGIN GELİŞİMSEL BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA
RİSPERİDON TEDAVİSİNİN BEYİN KAN AKIMI İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. DİLŞAD FOTO ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SELAHATTİN ŞENOL

ANKARA-2004

ÖNSÖZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum hocam Prof. Dr. Şahnur Şener'e; tezimin her aşamasında büyük desteğini gördüğüm, bilgi birikiminden yararlanma fırsatı bulduğum tez danışmanım ve hocam Prof. Dr. Selahattin Şenol'a; uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren beni destekleyip yüreklendiren, bilimsel olarak gelişmemde örnek ve yol gösterici olan, büyük özveriyle tez aşamamda görüş ve yardımlarını esirgemeyen sevgili hocam Doç. Dr. Elvan İşeri'ye; tezin yürütülmesinde, deneklerin SPECT çekimi ve değerlendirilmesinde destek ve danışmanlık veren Doç. Dr. Neşe Karabacak'a ve Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na; deneklerin SPECT çekimi sırasındaki zorlukları aşmamda yardımcı olan ve değerlendirilmesi aşamasında büyük gayret ve emeklerinden dolayı Dr. Burcu Esen'e; SPECT çekimleri sırasında gösterdikleri anlayış ve titiz çalışmalarından dolayı Anestezi Anabilim Dalı dış anesteziistlerine; verilerin analizi konusunda yardım ve önerilerini esirgemeyen öğretim üyesi Dr. Ertan Öztürk'e; mesleklerine gösterdikleri duyarlılık ve titizliği eğitimim boyunca örnek almaya çalıştığım hocalarım başta Doç. Dr. Aslı Çepik Kuruoğlu ve Prof. Dr. Behcet Coşar olmak üzere tüm Erişkin Psikiyatrisi hocalarıma; uzmanlık eğitimim süresince ve tezimi tamamlama aşamasında bana desteğini sunan başta Dr. Çetin Etik, Dr. Gül Özsoylar, Dr. Hande Karakılıç, Dr. Aslıhan Sayın olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma; kişisel gayretleri ve fedakarlıkları sayesinde uyumla yürüttüğümüz ekip çalışmasında sağladıkları ortam ve desteklerinden dolayı Psk. Esin Gökçe ve Uzm. Psk. Aylin İliden Koçkar'a ve tüm Çocuk Psikiyatrisi Kliniği çalışanlarına teşekkür ederim.

Her zaman olduğu gibi bu tezin tamamlanmasında da hep yanımda olan, beni yüreklendiren, yardım ve desteklerini esirgemeyen fedakar arkadaşlarım Dr. Cavidan Gökyar ve Dr. İsmail Gökyar'a; bana sunduğu imkan, gösterdiği sabır ve anlayışından dolayı yorulmaz destekçim, sevgili eşim Levent'e; daima yanımda olan aileme ve canım kardeşim Didem'e sonsuz teşekkürler....

Dr. Dilşad Foto Özdemir

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ	78
7. ÖZET	79
8. KAYNAKLAR.....	80
9. EKLER	89

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çocuklarda gelişim ve zeka geriliği ile birlikte giden psikiyatrik bozukluklar ilk kez 1867'de Henry Maudsley'in dikkatini çekmiş ve psikoz olarak tanımlanmıştır. 19. yüzyıldan başlayarak uzmanların dikkatini çeken “otizm” kavramını ilk kez tıp literatürüne 1943 yılında Leo Kanner kazandırmıştır. Dil ve zeka geriliği olan, önemli derecede iletişim sorunları yaşayan, değişmeyen ve sığ bir duygulanım, zayıf göz teması, basmakalıp, yineleyici davranışlar sergileyen bu çocukların yakın zamana kadar Kanner'ın tanımladığı gibi aile içi iletişimlerinin bozuk olduğu, özellikle anne-çocuk ilişkisinin uzak ve soğuk olduğu düşünülmüştür. Ancak bu görüş son 50 yıl içinde doğrulanmadı. Otizmin patogenezi bilinmese de, hastalığın altında nörobiyolojik bir mekanizmanın yattığına ilişkin oldukça fazla kanıt bulunmaktadır. Birçok çalışmada otistik kişilerde nörofizyolojik, nörokimyasal ve nöroimmünolojik anomalilerin varlığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, beyin görüntüleme ve nöropatolojik çalışmalar, otistik deneklerdeki farklı yapısal anomalileri ortaya koymuştur. Bu hastalarla yapılan nörobiyolojik çalışmalardan elde edilen verilerin özgül olmayan ve tutarsız sonuçlarına karşın otizmde beyin işlev bozukluğu da dışlanamamaktadır. Ancak lokalizasyonu ve işlev bozukluğunun doğasıyla ilgili birçok soru henüz aydınlatılamamıştır.

Otistik bireylerin tedavisinde ise bugün nedene yönelik özgül bir tedavi protokolu bulunmamaktadır. Ancak son yıllardaki konu ile ilgili yazın bilgisi gözden geçirildiğinde temel tedavinin özel eğitim olduğu ve otistik bireylerin yaklaşık 1/3'ünde bozukluğa ilişkin belirtiler ya da ilişkili davranış ve psikiyatrik sorunlar için psikotropik ilaç veya vitaminlerin kullanıldığı görülmektedir. Yaygın gelişimsel bozukluklara ilişkin özgül bir farmakolojik tedavi olmamasına karşın, uyumu kolaylaştırma, denetimsiz ya da kendine zarar verici davranışlardan koruma, hiperaktiviteyi azaltma, sosyal etkileşimi artırma ve öğrenmeyi kolaylaştırmak amacıyla ilaç tedavileri kullanılmaktadır. Günümüzde bu amaç için sıklıkla nöroleptiklerden yararlanılmaktadır, özellikle de atipik antipsikotiklerin etkinliğine ilişkin giderek artan sayıda klinik araştırma sonuçları yayınlanmaktadır. Çocukluk ve ergenlik dönemi nöropsikiyatrik bozukluklarda atipik antipsikotik ilaçların kullanımının hızla artmasına karşın, günümüzde bunların etkin kullanım dozu ve güvenirliliği ile ilgili veriler yetersizdir. Bu konuda klinik deneyiminin en fazla olduğu atipik antipsikotik ilaç risperidondur.

1.1 Amaç:

Bu çalışmada konuya ilişkin yazın bilgilerinden ve klinik deneyimlerimizden yola çıkarak otistik bozukluğu olan çocukların antipsikotik ilaç tedavisi öncesi ve sonrası tek foton emisyon tomografisi (SPECT) bulgularında ve klinik görünümde değişimleri gözlemlemeyi, klinikteki değişimle SPECT'deki değişiminin ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Bölgesel beyin kan akımı (rCBF) ile belirti dağılımı arasındaki ilişki otistik davranış örüntülerine ilişkin yeni bir içgörü sağlamaktadır. Bu amaçla 2003 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran, otistik bozukluk tanısı konan ve antipsikotik ilaç başlanma gereksinimi olan 7 olguya risperidon tedavisi başlanmıştır. Böylece otistik çocuklarla yapılmış sınırlı sayıdaki beyin işlevini görüntülemeye yönelik araştırmalara katkıda bulunma ve yazın bilgisinde karşılaşmadığımız ilaç tedavisi öncesinde SPECT bulguları ve belirti dağılımı ile ilaç tedavisi sonrası SPECT bulguları ve belirti dağılımı arasında ilişki olup olmadığını gözlemleme olanağı sağlanacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yaygın Gelişimsel Bozukluklara Genel Bakış

Yaygın gelişimsel bozukluk birçok alt grubu olan bir spektrum bozukluğu olarak kabul edilmiştir. Alt gruplar içinde otistik bozukluk, Rett bozukluğu, dezintegratif bozukluk, Asperger bozukluğu, atipik otizm yer almaktadır (3, 22, 116).

Otizm, bireyin dış dünyanın gerçeklerinden uzaklaşıp kendine özgü iç dünyasında yaşıyor olması durumudur. Tepkileri, davranışları, çevreden gelen uyaranlardan çok kendi iç uyaranlarına göre biçimlendiğinden çevre tarafından tuhaf, garip olarak değerlendirilirler. Otizm, belirgin derecede sosyal etkileşimin eksikliği, özgül dil anomalileri ve basmakalıp (stereotipik), yineleyici davranışların varlığı ile tanımlanan gelişimsel bir sendromdur. Ancak iki ayrı otistik çocuk veya yetişkin tam olarak aynı profili göstermezler, otizm heterojen bir durumdur. Davranışsal anomaliler tipik olarak yaşamın ilk 3 yılında başlar, gelişimin değişik dönemlerinde değişimler gösterse de, genel olarak hayat boyu sürer (62, 95). Erken çocukluk döneminde hiperaktivite, basmakalıp davranışlar, irritabilite ve öfke patlamaları ön planda olabilir. Geç çocukluk döneminde ise tik benzeri davranışlar, agresyon ve kendine zarar verici davranışlarla belirli olabilir. Ergenlik ve yetişkinlik döneminde ise özellikle yüksek işlevli otistiklerde depresyon veya obsesif-kompulsif fenomen gelişebilir (116).

Yaygın gelişimsel bozukluğu olgularının büyük çoğunluğunda mental retardasyon, hemen hepsinde dil gelişiminde gecikme vardır. Bu çocuklarda çeşitli EEG anormallikleri ve yüksek oranda epilepsi olduğu bildirilmiştir. Ağır zeka geriliği olan otistiklerde bu oran artmaktadır. Yaklaşık % 30 otistik hastada nöbetle ilişkili bir bozukluk olmaktadır. Erişkin döneme gelene kadar % 18'inde epilepsi görülmektedir. En sık görülen epilepsi tipinin % 75 oranında psikomotor epilepsi olduğu bildirilmiştir (46, 62, 90, 119).

2.2. Otistik Bozukluk :

2.2.1. Tanım ve tarihçe:

Günümüzde otizm tanısı konması için toplumsal etkileşim, iletişim ve davranış olmak üzere üç yeti alanında eksikliğin olması üzerinde durulmaktadır. Otizmin klinik özelliğinin çekirdeğini, sosyal etkileşimde bozulma, sözel ve sözel olmayan iletişimde bozulma,

davranış, ilgi ve etkinliklerde sınırlılık, yineleme ve basmakalıp örüntü oluşturmaktadır (3, 116).

İlk kez 1943'te Leo Kanner 11 kişilik çocuk grubunda konuşma gelişiminde gecikme, önemli derecede iletişim sorunları, değişmeyen ve sığ bir duygulanım, zayıf göz teması, basmakalıp, yineleyici davranışlar ve alışılmadık ilgi ve yetenekleri içeren klinik görünümü "affektif temasın otistik bozukluğu" şeklinde "infantil otizm" ile eş anlamlı olarak kullanmıştır. Yazar o tarihte bu bozukluğun sanıldığından daha sık olduğunu, zeka geriliği ve şizofreni ile karıştığını belirtmiştir (95, 116).

2.2.2. Sıklık:

Otizmin, Latin Amerika, Afrika, İtalya, Hindistan, Ortadoğu, Macaristan ve Çin'de çok az görüldüğü öne sürülmekle birlikte tüm dünyada görüldüğü bildirilmektedir. Otizmin görülme sıklığı 10 000'de 7-26'dır. Bu olguların % 11-34'ünü yüksek işlevli otizm oluşturmaktadır. Asperger bozukluğu ise 1 000 çocukta 3.6-7.1 arasında görülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar son 15 yılda otistik spektrum bozukluğu prevalansında artış olduğunu göstermektedir (62, 86, 109, 118). Başka bir çalışmada otizmin görülme sıklığının yaklaşık 1/ 2 000, otizm ve Asperger bozukluğunun görülme sıklığının 1/ 1 000 olduğu bildirilmiştir (112).

2.2.3. Klinik Görünüm:

Görünüm: Konjenital bir deformitesi ya da ağır zeka geriliği olmayan otistik çocukların görünimleri güzel ve çarpıcıdır. Çoğunluğunda el kullanımında lateralizasyon olmadığından her iki elini de aynı ağırlıkta kullanırlar. Parmak izi anomalileri vardır. Daha sık hastalık geçirdikleri halde ateş, ağrı gibi belirtiler vermezler (3). Beden duruşu genellikle tuhaf ve bozuktur (56).

Bilişsel gelişim: 3/4'ünde zeka geriliği olup onların çoğunluğu da orta ve ağır derecededir (IQ 35-50). Otistik bozukluğu olan olguların yaklaşık dörtte üçünde belirgin zeka geriliği vardır. Diğerlerinde ise olağan dışı üstün yetenekler özellikle de ezber, aritmetik, müzik, resim becerisi olabilir. Ancak bu yetilerini bütün içine entegre edemezler. Kendi kendine okuma-yazmayı öğrenme ve kısa sürede ezberleme gibi yetilere de rastlanmaktadır. Otistiklerin %10-20'sinde ise hiperleksi olarak tanımlanan okuduğunu anlamadan akıcı bir

şekilde okuyabilme becerisi bildirilmiştir (58). Otistiklerin % 10'unda görülen özellikle de soyutlama yetisi gerektirmeyen ve belleğe dayalı becerilerde üstün özellikler göstermeleri “savant” olarak adlandırılmıştır. Daha ileri yaşlarda görülen bu durumda ham bellek gerektiren ve uzak geçmişe yönelik bellek kapasitesi gerektiren (örn. tren tarifeleri, tarihi olaylar, kimyasal formüller, yıllar önce duyulan şarkı sözlerini olduğu gibi hatırlama) konularda kusursuz olabilirler, ancak bu bilgileri uygunsuz ortamlarda ve uygunsuz bir biçimde sürekli yinelerler (3, 76).

Dil gelişimi: Dil gelişimindeki gecikme ailelerinin dikkatlerini çeken önemli bir belirtidir. Bu çocuklar dili, sosyal iletişim amacıyla kullanmada ciddi eksiklikler gösterirler. Genellikle iki yaşına kadar isteklerini işaretlerle belirtirler (62). Otizme özgün konuşma bozuklukları ve sözcük tekrarı, öznenin yanlış kullanımı ya da kullanılmaması, monoton, vurgusuz, yüklemsiz konuşma, kelime ve anlam uyumsuzluğu, ters ya da hatalı dilbilgisi kullanımı vardır (3).

Duygulanım: Göz teması kurulamaz, tepki vermeyen ya da değişmeyen, künt bir duygulanım sergilerler. Sevinçlerini, kızgınlıklarını, hastalandıklarında ağrı ve acılarını bile sözel ya da duygusal olarak belirtmezler (3).

Davranışlar: Basmakalıp, yineleyici davranışların yanı sıra zaman zaman denetlenemeyen, nedeni anlaşılamayan, panik ataklarını andıran, uygunsuz, kendine ve başkalarına zarar verebilecek davranışlar sergileyebilirler. Bunlar vurma, çimdikleme, ısırma ve tükürme biçiminde olabilir. Bazılarında hiperkinetik biçimde hareketlilik vardır (3). Otistik çocuklarda yalnız kalma eğilimi oldukça fazladır (56). İlgi odakları kısıtlıdır, çoğu zaman tek ve dar bir ilgiye sahiptirler. Belirli oyuncaklarla aynı şekilde ve tekrar tekrar oynama ya da bir televizyon oyuncusunun hareketlerini yineleyen taklitler görülebilir. Aynılıkta ısrar ederler ve önemsiz değişikliklere direnirler. İşlevsel olmayan rutin ve ritüellere aşırı ilgi duyabilir, uygunsuz ya da mantıksız bağlanmalar gösterebilirler (örn. okula giderken her gün mutlaka aynı yolu izleme). Tüm bedeni sallamak, eğmek, sallanmak ya da bir parçasını kapsayan (el çırpma, parmak şaklatma) basmakalıp, yineleyici beden hareketleri vardır. Olağandışı beden duruşları (örn. parmak ucunda yürüme, tuhaf el hareketleri) görülebilir. Bu bireyler belirli eşyaların parçalarıyla (örn. düğmeler) ya da bedende bir yer ile ısrarlı aşırı uğraş gösterirler. Mekanik hareketlere (örn. oyuncakların dönen parçaları, açılır-kapanır kapılar, elektrikli vantilatör ve diğer hızla dönen nesneler) büyülenircesine ilgi duyabilirler. Cansız eşyalara (bir parça sicim ya da lastik bant gibi) aşırı ve tuhaf bağlanmalar gösterebilirler (3).

İletişim: Otizmin en özgün ve çarpıcı belirtisi ikili ve grup içinde yaşatları ya da büyükleri ile sözel ve sözel olmayan ilişkiye girememedir. Sözel olmayan, el-kol hareketleriyle belirtilebilen etkileşimde de belirgin olarak bozukluk vardır. Özellikle beden temasından kaçınırlar, iletişim kurmaları için zorlandıklarında ise sadece önermeleri yanıtlayan, duygusal yüklülüğü olmayan, girişimciliği, anlamı, amacı olmayan, mekanik biçimde davranışlar sergilerler. Otistik çocuklar karşısındakinin ne düşündüğünü ve hissettiğini anlayamaz, sezinleyemez, karşılıklı ilişkileri başlatamaz ve sürdüremezler. Yersiz duygusal tepkiler verirler. Dış uyaranlarla ilgisi olmayan gülme, ağlama, öfkelenme ve sevinme gibi beklenmedik tepkiler gösterirler (3, 56, 62, 90, 119). Otizmde karşılıklı iletişimdeki niteliksel bozukluklar, sosyo-duygusal ipuçlarını yeterince değerlendireme (diğerlerinin duygularına tepkisiz kalma şeklinde görülmektedir) ve sosyal işaretlerin kullanımında zayıflık şeklindedir (36).

İlişkili tanımlayıcı özellikler ve ruhsal bozukluklar:

Birçok yayında otizmin çekirdek klinik görünümüne diğer davranış ve psikiyatrik semptomların eşlik ettiği bildirilmiştir. Yaklaşık % 60 zayıf dikkat ve konsantrasyon, % 40 hiperaktivite, % 37 obsesif fenomen, % 16-86 kompulsiyonlar veya ritüeller gösterme, % 50-89 basmakalıp konuşma sergileme, % 70 basmakalıp davranışlar, % 17-74 anksiyete veya korku, % 9-44 depresif duygudurum, iritabilite, agresyon ve uygunsuz duygulanım, % 11 uyku sorunu, % 24-43 kendine zarar verme öyküsü ve % 8 tik bozukluğu görülmektedir (116).

Otizm sıklıkla nöropsikiyatrik bozukluklar, epileptik nöbet içeren bozukluklar, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, duygulanım bozuklukları, anksiyete bozuklukları, obsesif-kompulsif bozukluk ve Tourette sendromu ile birlikte bulunabilir (46, 99).

2.2.4. Tanı yöntemleri:

Otizme özgül rutin gelişimsel tanı araçları olmadığından, geç okul öncesi döneme kadar tanı koymada zorluklar olabilmektedir. Son dönemde yayınlanan bir derleme çalışmasında, 1300 ailede çocuklarına otizm tanısı konma yaşının ortalama 6 yaş civarı olduğu belirlenmesine karşın, aslında anne babaların büyük çoğunluğunun çocukları 18 aylıkken bazı terslikler olduğunu fark ettikleri ve 2 yaş civarında tıbbi yardım için başvurdukları anlaşılmıştır (40).

İlk olarak otizm açısından risk gösteren hastalarda mental retardasyon ve diğer nörolojik hastalıklardan ayırmak için otizme özgül rutin gelişimsel aksaklıkların varlığı araştırılmalıdır. İkinci aşamada otizmin teşhis ve değerlendirilmesi ele alınmalıdır (40). Erken teşhis için hastanın değerlendirilmesinde iyi bir anamnez, gelişimsel öykü ve klinik değerlendirme tanı için çok değerlidir. Bazı tanı ölçütleri ve gelişimsel testler de klinisyene iyi bir yol göstericidir (47).

Psikometrik değerlendirmede kullanılan araçlar 18 aylık çocuklarda The Children Checklist for Autism in Toddlers - CHAT (9) ve 4 yaş üstüne uygulanan “Autism Screening Questionnaire” (16) ölçeklerinin oldukça geçerli olduğu bildirilmiştir. Bu gelişimsel testlerden Denver-II (Denver Developmental Screening Test-Revised) gelişimi ölçmede klasikleşmiş bir araçtır, ancak hassaslığı ve otizme özgüllüğü yoktur (48).

Otizme özgü semptomlar çok iyi tanımlansa da araştırmalarda tanı için DSM-IV ya da ICD-10 tanı ölçütleri ve bazı belirti tarayan ölçeklerin kullanması gerekmektedir. Tanı ve belirti değerlendirmede ayrıca; Autism Diagnostic Interview-Revised - ADI-R (63), Autism Diagnostic Observation Scale – ADOS (38), Aberrant Behavior Checklist - ABC (59), The Childhood Autism Rating Scale (Çocuk Otizm Değerlendirme Ölçeği - ÇODÖ) (103) ve klinik durumu değerlendirmede önemli olduğu bildirilen The Behavioral Summarized Evaluation (Davranış Değerlendirme Ölçeği-DDÖ) sıkça kullanılan ölçeklerdir (10).

2.2.5. Klinik Gidiş, Seyir ve Sonlanım:

Otistik bozukluk süregen seyirlidir. Okul çağı çocuklarda ve ergenlerde bazı alanlarda olumlu gelişmeler olabilir (örn. çocuk okul yaşına geldiğinde toplumsal işlevsellikte artma). Bazı ergenlerde davranışların daha da bozulduğu, bazılarında ise düzeldiği gözlenebilir. Dil gelişimi ve becerileri (örn. iletişimsel konuşmanın olması) ve genel entellektüel düzeyi (IQ düzeyi 50'nin üzerinde) sonlanımın en önemli belirleyicileridir (58, 119). Özel eğitim alan, otistik çocuklarda özellikle sosyal uyumla ilgili ilerlemeler görülebilmektedir (119).

Genel olarak olguların % 75'i zayıf uyum gösterir ve erişkin bakımına gereksinim duyarken, % 25'inin prognozunun daha iyi olduğu belirlenmiştir (114). Bu son grupta yer alan bireylerin sosyal etkinliklere katılma, iletişime başlama ve sürdürebilme konusunda yine de uzman desteğine gereksinim duyduğu belirtilmektedir (62, 84, 114). Aile ilgisi, kişilik gelişimi ve günlük hayatta anlamlı görevler, eğitimde kazanılan becerilerin günlük hayata

aktarılmasındaki başarı, zamanın planlı-programlı geçirilmesi gibi özellikler prognozu olumlu etkileyen diğer etkenlerdir (30, 114). Bir başka çalışmada ise otizmde IQ düşüklüğü, epilepsi varlığı, kız olma ve ailesinde duygudurum bozukluğu olması ergenlik döneminde kötüye gidiş için risk etkeni olarak bildirmektedir (1).

2.2.6. Ayırıcı Tanı:

Otistik bozukluğu olan çocukların ortak özelliği, yaşlarına göre ilişki kurmadaki güçlükleri ve bilişsel becerilerindeki bazı kısıtlılıklardır. Bu kapsamda ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bozukluklar çoklu karmaşık gelişimsel bozukluk, çok boyutlu bozukluk, Rett bozukluğu, çocuğun dezintegratif bozukluğu, sözel olmayan öğrenme güçlükleri, sosyal ve duygusal öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, davranım bozukluğu, tepkisel bağlanma bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, seçici konuşmamazlık, sözel anlatım ve karışık dili algılama-sözel anlatım bozukluğu, erken başlangıçlı şizofreni ve şizoid kişilik özellikleridir (29, 45, 46, 74, 87, 98, 115)

2.2.7. Etiyoloji:

Otizm tek bir nedene bağlı olmayan, heterojen, biyolojik ve psikolojik etkenlerin ortaya çıkardığı bir gelişimsel bozukluktur (62, 89).

Günümüzde artık hem içsel hem dışsal faktörlerin (fötal anoksi, maternal sitomegalovirus enfeksiyonu, poligenetik defekt) serebral kortikal malformasyonların patogeneizde etkili olduğu düşünülmektedir. Otizmde nöroenezisin düzenlenmesinde rol alan bir nörotransmitter olan serotoninindeki anomaliler gibi immünolojik anomalilerin varlığı da ortaya konulmuştur. Araştırma sonuçları, otizmde kortikal malformasyonlar ile prenatal immünolojik, nörokimyasal ve genetik anomaliler arasındaki ilişkilerin incelenmesinin önemini ortaya koymaktadır (5).

A) Genetik:

Otistik çocukların kardeşlerinde bozukluğun görülme olasılığı % 3-6 olarak bildirilmiştir, bu normal toplumda görülme olasılığına göre 50-100 kat fazla risk olduğunu göstermektedir. Dizigot ikizlerde eş hastalanma % 9-25, monozigot ikizlerde % 64-90 olarak bildirilmiştir (22, 56, 57, 86, 112, 115, 118, 123).

Otistiklerin yakın akrabalarında duygudurum bozuklukları, ailede dil kullanımında yetersizlikler, anoreksiya nervoza en sık bildirilen psikiyatrik bozukluklardır. Otistik bozukluğu olan çocukların babalarının şizoid kişilik özellikleri taşıdığı, her iki ebeveynde de duygulanım bozukluğu, konuşma ve dilin kullanımında bozukluk, anksiyöz kişilik, sosyal iletişimde sınırlılık, basmakalıp davranışlar olabileceği ve eğitim düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çocukların anne ve baba evlilik ilişkisinin kötü olduğu ve yüksek derecede stres bulunduğu bildirilmiştir (96).

Otistik bireylerin % 10-15'inde fragil X sendromu, tuberoskleroz, nörofibromatoz, XYY sendromu, XXY sendromu (Kline-felter sendromu), translokasyon sendromları veya CATCH 22 sendromu gibi kromozomal anomaliler gösterilmiştir. Fragil X sendromlu olguların % 25'inde ise otizm benzeri belirtiler bildirilmiştir. Bu genetik çalışmalara göre farklı kromozomlarda birçok farklı gen lokalizasyonlarında artmış duyarlılık ve poligenik geçiş olduğu düşünülmektedir (46, 57, 112). Bazı çalışmalarda maternal kalıtım yoluyla geçen X kromozomunda artmış duyarlılık, 15. ve 16. kromozomlardaki bazı gen lokalizasyonlarında bozukluk bildirilmiştir (46, 56, 57, 109).

B) Gelişimsel Beyin Hasarı ve Nörokimyasal Etmenler:

Otistiklerin özgeçmişlerinde, prenatal, natal ve postnatal dönemde anoksiye maruz kaldığı ve buna ikincil beyin hasarı gelişebileceği düşünülmektedir. Birçok çalışmada bu tür öykünün olmasına karşın özel bir organik patoloji tanımlanamamıştır. Nöropatolojik çalışmalarda yaygın gelişimsel bozukluklar değişik nedenlerden oluşan çeşitli beyin işlev bozukluklarının yol açtığı birbirine yakın davranışların görünümüleri olarak değerlendirilmiştir (115, 123). Otizm birçok hastalıkla ilişkilidir ancak, herhangi birinin otizmi ortaya çıkaran temel hastalık olduğu kanıtlanmamıştır. Konjenital rubella, sitomegalovirus veya herpes virüsten kaynaklanan enfeksiyonlar gibi çevresel nedenler bazen tanımlansa da çok nadiren otizmle birlikte görülmektedir ve genelde bu olgular atipik semptomatoloji göstermektedir. İlginç bir soru bu tıbbi koşulların otizme nasıl neden olduğudur. Otizm bir çeşit mental retardasyon mudur? yoksa özgül olarak sosyal ve iletişim davranışlarında işleyen beyin devrelerinde bozukluk nedeniyle mi görülmektedir? Tuberoskleroz üzerinde yapılan çalışmalar son açıklamanın daha olası olduğunu göstermektedir. Otizm, tuberosklerozda mental retardasyonun yanında epilepsinin görüldüğü, temporal loblar ile limbik alanlarda lezyonlar olduğu durumlarda en yaygın olarak ortaya çıkmaktadır (22).

Kesin bilgi olmamakla birlikte nöropsikiyatrik bozuklukların fenotipini santral sinir sisteminin gelişimi esnasında özel zamandaki ve bölgedeki lezyonun belirlediği düşünülmekte, özellikle gebeliğin 5. haftasının yüksek risk dönemi olduğu bildirilmektedir (109, 115). Otizmde nörobiyolojik yaklaşımların temel amacı beynin en çok etkilenen bölgelerini belirleyebilmek, değişiklikleri daha iyi anlayabilmek ve en önemlisi erken tanı ve tedaviye yardımcı olmaktır (62).

Otizimle ilgili ilk nörokimyasal araştırmalarda otistik çocukların kanlarında 5-hidroksi triptamin seviyesinin otistik olmayan çocuklara oranla yüksek olduğu gösterilmiştir. Bazı otistiklerde dopaminin en önemli yıkım ürünü olan homovalinik asitin (HVA) beyin omirilik sıvısındaki (BOS) düzeyinin yüksek olduğu bulunmuştur. Otistik çocuklarda noradrenajik etkinlikteki azalmayı gösteren araştırmacılar idrarda 3-metoksi-4-hidroksifenil glikol (MHFG) düzeyinde de azalma olduğunu bildirmişlerdir. Bir grup çalışmada da BOS'da opioid peptid düzeyleri araştırılmış ve özellikle kendine zarar verici davranışlarda bulunan ve ağrıya duyarsız olan bazı otistiklerde yüksek endorfin düzeyleri bulunmuştur. Güncel hipotezlerden biri de otizmin hipoglutamaterjik bozukluk olduğunu savunmaktadır (14, 56).

C) Nöropatoloji:

Otistik hastaların beyinlerindeki yapısal bozuklukların göstergelerine ilişkin ilk bulgular 1980'lerde yayınlanmaya başlamıştır. Yapılan karşılaştırmalı kontroller sonucunda hipokampus ve amigdalada dendritik dallanmada azalma, hücre boyutunda küçülme olduğu gösterilmiştir. Yazarlar, söz konusu bulguların tipik olarak beyin gelişimin erken evrelerinde görülenlere benzediğini, bu sebeple de normal maturasyon sürecinin kısa kesilmiş olabileceğinin üzerinde durmuşlardır. Limbik sistemdeki anormalliklere ek olarak, serebellumda purkinje hücrelerinin, granül hücrelerinin büyüklükleri ve sayısında önemli ölçüde azalmayı gösteren çalışmalar vardır. Otizmde en tutarlı anormal nöroanatomik bulgu posterior serebellumda purkinje hücrelerinin kaybıdır. Inferior olivede ise purkinje hücrelerinin gövdesi küçük bulunmuş ancak sayıda azlık gösterilememiştir. Deep nukleusunda da purkinje hücreleri anormal büyüklüktedir, ancak sayılarında da azalma gösterilmiştir. Inferior olive nukleusunda retrograd hücre ölümü yokluğu ve serebellar kortekste gliosis yokluğu sorunun fetal yaşamın erken dönemlerinden itibaren başladığını göstermektedir. Bu anormalliklerin başlangıcı doğum öncesi geliştiği için büyüme faktörü ile ilişkisi üzerinde durulmuştur (14, 17, 22, 56, 107).

Otizimde post-mortem çalışmalara göre hipokampus, amigdala, mamillar cisimler, medial septal nukleus, önbeyin ve anterior singulat girusta iki taraflı nöronal hücre boyutunda azalma, nöronal dansitede artma bildirilmiştir. Hipokampusta ise piramidal nöronların dendritlerinin kompleks yapısında ve boyutunda azalma bildirilmiştir. Bu yapıların birbirlerine aralarında bulunan devrelerle bağlantılı olduğu bilinmektedir ve limbik sistemin büyük bölümünü oluşturmaktadır. Limbik sistemdeki nöronal bağlantıların beynin diğer bölgelerine göre daha az gelişmiş olduğu bildirilmiştir (6, 11, 12, 22, 105).

Otistik bireylerde kortikal malformasyonlar bulunmuştur ve bu da olası nöronal migrasyon etkisini göstermektedir. Bunun ötesinde, kafa çevresi bulgularıyla tutarlı olarak artmış toplam beyin doku hacmi gösterilmiştir ki bu bölgeseldir ve genellenmemiştir. En fazla gelişme beynin posterior bölgelerinde (oksipital ve pariyetal loblar) olmuştur. Beyin genişlemesini açıklayan üç mekanizma öne sürülmüştür: 1) artmış nörogenezis 2) azalmış nöronal ölüm 3) nöronal olmayan beyin dokusunun üretiminde artış (22).

D) Otizmde Görüntüleme Çalışmaları

Yapısal ve PET, SPECT ve fMRI gibi işlevsel beyin görüntüleme tekniklerinin kullanılması ile çocukluk otizmindeki işlev bozukluğunun daha iyi incelenebileceği yollar bulunmuştur. Nöronların glikoz kullanımını aktivite düzeyleri ile doğru orantılı olarak arttırdığı gösterilmiştir. Aktivasyon çalışmaları duyusal, motor ve bilişsel paradigmlar sırasındaki sinaptik aktivite değişkenliğini yansıtan lokal beyin kan akımı (rCBF) veya kan oksijenasyonunu ölçmektedir. Buna ek olarak, normal koşullarda, glikoz kullanım oranı CBF ile de eşittir. Yapılan PET, SPECT ve fMRI çalışmaları otistik deneklerin farklı beyin bölgelerini aktive ettiklerini göstermektedir (18).

Otistik hastalarda yöntemsel farklılıklar, yaş, zeka ve birlikte bulunan nörolojik hastalıklar açısından karşılaştırılabilir kontrol grubu oluşturulması konusundaki zorluklar nedeniyle kontrol gruplarıyla tam olarak eşlenemediği ve sonuçların dikkatle yorumlanması gerektiği vurgulanmaktadır (51, 85).

BBT çalışmaları serebral hemisferlerin ve ventriküllerin boyutlarını ve sol/sağ asimetrisini inceleyebilmek amacı ile kullanılmaktadır. Pariyeto-oksipital asimetri ve genişlemiş lateral ventrikül gözlenmekle birlikte her otistik bireyde bu sonuçlara ulaşılamamıştır (64). Diğer yapılan BBT çalışmalarında otizm tanısı alan yetişkin ve çocuklarda ventriküler sistemde genişleme olduğu bildirilmiştir. Tersine dönmüş serebral asimetri, lateral ve üçüncü ventrikülün büyümesi ve kaudatların radiodansitesinde azalma da

BBT çalışmalarında ortaya konmuştur. MRI çalışmalarında da ventriküler sistem boyutlarının otistiklerde kontrol grubuna kıyasla % 60 daha büyük olduğu saptanmıştır. Tüm beyin ve parankim hacimlerinin belirgin derecede düşük olmasına karşın lateral ventriküllerde belirgin büyüklük gözlenmiştir (93, 95, 122). Bir MRI çalışmasında ise otistik çocukların serebellar hacimlerinin normal ve gelişim geriliği olan çocuklar ile karşılaştırıldığında arttığı gözlemlenmiştir, fakat bu artış genel serebral genişleme ile orantılı olmuştur (107). Otistik davranışı olanlarda serebellar anomaliler ile ilgili kanıtlar artmaktadır. Otistik hastalarda MRI çalışmalarında posterior serebellar vermisin VI ve VII. lobüllerinde küçülme bulunmuştur. Bu durumun gelişimini tümüyle tamamlamasından sonra oluşan bir büzülme veya detoriorasyondan çok gelişimsel hipoplazi olduğu düşünülmektedir. Vermal lobül I ve V. bölgelerin ise normal olduğu belirtilmektedir. Vermal neoserebellumun gelişim sorununun retardasyon olan veya olmayan otistik hastaların her iki grubunda da gözlemlendiği belirlenmiştir. Başka çalışmalarda otizmde mezensefali ile birlikte kortikal bölgelerde anormal grifikasyon, serebellar vermal lobüllerde hipoplazi ve korpus kallozumda azalmış hacim bildirilmiştir (33, 35, 93, 96).

MRI ile yapılan araştırmalarda yüksek işlevli otistiklerin % 54'ünde polimikrogria, şizansefali ve makrogria gibi kortikal anomaliler gözlenmiştir. Ayrıca serebellar vermiste hipoplazi, dördüncü ventrikülde genişleme ve kortikal anomaliler bildirilmiştir. Bir otistik hastada nöronal migrasyondaki bozukların sonucunda gri maddede heterotopia olduğu bildirilmiştir. Bu anomaliler, gebeliğin ilk 6 ayında nöronların serebral kortekse migrasyonunda bozukluk sonucu ortaya çıkmaktadır (12, 64, 93, 95, 122).

Otizmde bellek işlevleriyle ilgili çalışmalarda özellikle medial temporal bölge sorumlu tutulmuştur. Bellek işlemlerinde iki farklı mekanizmadan söz edilmektedir. Reprezental bellek; tüm duyuşsal modalitelerle ilişkilidir, yaşanılan deneyim ve olaylarda bütünleştirme ve bilgiyi genelleştirmeyi, böylece öğrenme ve daha yüksek bilişsel işlevleri sağladığı bildirilmektedir. Bu işlevler hipokampal kompleks, amigdala ve medial mamarial cisimcik tarafından gerçekleştirilir. Alışkanlıklarla ilgili bellek (habit bellek) ise uyarıcı-tepki arasındaki otomatik yanıtları sağlar ve bunu striatal bölge ile neokorteks sayesinde gerçekleştirir. Otizmde bahsedilen ikinci bölgeyle ilgili tutarlı patoloji gösterilememiştir. Otizmde reпреzentel bellekte seçici bir bozukluk var gibi görünmektedir. Daha matür olan bu işlevdeki bozukluk yaşamın ilk 1-2 yılında limbik sistemi içeren nöronal disfonksiyonun göstergesi olabilir (12).

Normalde sol frontal lob sağ frontal lobdan daha büyüktür ve sol/sağ asimetrisi olarak isimlendirilir. Otizm ve mental retardasyon tanısı alan grubun sol/sağ asimetrisinin ters olduğu ve otizm tanısı alanların sağ frontal loblarının mental retardasyonlu hastalardan daha büyük olduğu gözlenmiştir. Normal kontrol grubu ile aradaki fark ise anlamlıdır. Yapılan çeşitli çalışmalarda kontrol grupları ile karşılaştırıldığında korpus kollosum, talamus, kaudat nukleus ve putamen gibi bazal ganglia yapıları arasında anlamlı farklar bulunamamıştır. Bir çalışmada ise sadece sağ lentiküler nukleus kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede büyük bulunmuştur (64). 22 erkek otistik denekle 20 erkek kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada; deney grubunda anlamlı düzeyde daha fazla toplam beyin dokusu ve toplam ventrikül hacmi bulmuşlardır. Bu çalışma 35 otistik denek ve 36 kontrol şeklinde genişletildiğinde, otistik deneklerin toplam beyin hacminde genişleme ile birlikte pariyetal, temporal ve oksipital lob hacminde artış bulunmuştur. Korpus kallozumun boyutu genel olarak posterior alanlarda daha küçük olarak bulunmuştur (94).

Yüksek işlevli otizm olan ergen ve yetişkinlerle eşlenen normal kontrollerin karşılaştırıldığı MR spektroskopi çalışmasında prefrontal kortekste yüksek enerjili fosfat ve membran fosfolipit metabolizması incelenmiş ve otistiklerde dorsal prefrontal kortekste hipermetabolizmayı düşündüren bulgular saptanmıştır (12, 93). Yine bir çalışmada normal zekaya sahip otistik kişilerle kontrol grubunun karşılaştırılması ile dorsal prefrontal kortekste yüksek enerjili fosfat ve membran fosfolipid metabolizması izlenmiştir. Otistik grupta fosfomonoester düzeyinde azalma, fosfodiester düzeyinde artma, adenosin trifosfatlarda azalma olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar dorsal prefrontal kortekste sentez azalması, membran fosfolipidlerinin yıkımında artma ve ATP tüketiminin artmasının göstergesidir. Bu metabolik bulguların otistik bozuklukta hücre zarlarının normale göre daha az sentez edildiği ve daha kolay yıkıma uğradığı, otizmde asosiyasyon korteksinin klinik disfonksiyonu ile ilişkili olabilecek anormal dentritik bütünlüğü yansıtabileceği belirtilmektedir (64).

Bir başka çalışmada otistik hastaların % 43'ünde pariyetal lob hacminde azalma olduğu belirlenmiştir. En sık gözlenen durum ise superior pariyetal bölgelerin sulkus genişliklerinde iki taraflı artma olmasıdır. Bunun olası nedeninin gelişimin erken dönemlerindeki bir anomali olabileceği gibi geç başlangıçlı, ilerleyici (progresif) atrofi de olabileceği düşünülmektedir (33).

Otistik çocuklarla ilk SPECT aktivasyon çalışması Zilbovicius ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Otistik çocuklar duyuşal (özellikle işitsel) uyarılara zayıf tepki

verdikleri için, basit sözel olmayan işitsel uyaranlar sırasında normal kortikal aktivasyonlar karşılaştırılmıştır. Kontrollerle karşılaştırıldığında otistik grupta kortikal tepki anormal olmuştur. Otistik çocuklar sağ posterior asosiyatif korteksi aktive ederken normal çocuklar sol tarafı aktive etmişlerdir (18).

Bir çalışmada otizmi olan çocuklarda SPECT ve xenon-133 ile bölgesel beyin kan akımı (CBF) ölçülmüştür. Karşılaştırma grubu olarak konuşma bozukluğu olan çocuklar kullanılmıştır. Bütün CBF bulguları karşılaştırma grubuyla benzer olarak değerlendirilmiştir. Ancak bu çalışmada her iki grubun CBF sonuçları yaş gruplarıyla uyumlu değildi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, bölgesel kortikal anomaliler bulunamamıştır. Ancak normal genç yetişkinlerden anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır. Yaşa ilişkin normal gelişimsel değişikliklerin göz ardı edilmemesi gereken bir faktör olduğu kabul edilirse bu çalışmada elde edilen veriler normal çocuklar gibi serebral kan akımının yetişkinlerden daha yüksek değerlerde olduğunu onaylamaktadır ve otistik çocuklarda CBF'nı tek başına değerlendirmemelidir (122). Bazı çalışmalarda sağ hemisferde hipometabolizma veya hipoperfüzyon gözlemlenmiştir. Bunun tersine sedasyon verilmiş otistik deneklerde normalden fazla sağ hemisferik kan akışı bildirilmektedir. Aradaki farkları deneysel koşul farklarıyla açıklamak mümkündür. EEG kullanılarak yapılan işlevsel çalışmalarda ve BBT kullanılarak yapılan yapısal çalışmalarda atipik asimetrliler bulunmuştur. Çelişen bulgulardan dolayı otizm basit olarak unilateral hemisferik disfonksiyon ile açıklanamasa da, atipik yapısal ve işlevsel asimetrlilere ilişkin bir çok işaret bulunmaktadır. Normal yetişkinlerde dil sol hemisferde lateralize olduğuna göre, atipik işlevsel asimetri hipotezinde otistik hastalarda azalmış veya tersine dönmüş dominans beklenmektedir (28).

Bir SPECT çalışmasında otizm tanısı konan tüm deneklerde sağ hemisferik anomali bildirilmiştir. Ayrıca serebellar anomalilerin de olduğu gösterilmiştir. Otizm daha geniş toplam beyin ve ventrikül hacmi ile daha küçük serebellum ve beyinsapı olmasıyla ilişkilidir. Bu da erken nörolojik gelişiminde anomaliler olduğunu düşündürmektedir. Otizmde değişimler büyük olasılıkla sol taraflı olurken, Asperger sendromunda sağ taraflı olmaktadır (73).

SPECT ile yapılan bir çalışmada 6 genç otistik hastanın bölgesel beyin kan akımı incelendiğinde temporal ve pariyetal loblarda düşük kan akımı olduğu, sol serebral hemisferin kan akımı yönünden sağdan daha fazla anormalliğe sahip olduğu belirtilmektedir. Beyin

bölgelerinden özellikle frontal lob, serebellum ve temporal lobun otizm patogenezi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (49).

Otistik çocuklarla yapılan SPECT çalışmalarında en sık perfüzyon azalması görülmekte ve bu en çok temporal lobda izlenmektedir (122). Bir SPECT çalışmasında anormal beyin asimetri örüntüsünün olasılıkla solda serebral kan akımı azalmasına neden olduğunu göstermiştir ki bu da otizmde serebral lateralizasyonda gelişimsel bozukluk hipotezini desteklemektedir (28, 44, 100). PET kullanılarak yapılan bir çalışmada, otistik erkek çocuklarda konuşma uyarısına yanıt sırasında, sağ dentate nukleus ve sol frontal alanda aktivasyon düzeylerinde (glikoz metabolizmasında) düşüklük bildirilmiştir (44, 82). Başka bir çalışmada ise PET tekniğiyle beynin çeşitli bölgeleri arasındaki ilişkinin bozulmuş olduğu bildirilmiştir ve bu bozukluk da frontal ve parietal bölgeler arasındaki ilişkide bozulma olarak gösterilmiştir (44).

Konu ile ilgili araştırma sonuçlarına bakıldığında PET bulguları tutarlı olmasa da, otistik çocuklarda prefrontal korteksin metabolik olgunlaşmasında gecikme bildirilmektedir. Yetişkinlerde ise dinlenme sırasında frontal ve parietal alanlardaki işlevsel ilişkide, prefrontal ve anterior singulat metabolizmasında özellikle dikkat, sözel öğrenme ve zihin kuramı görevleri sırasında da medial prefrontal kan akımında azalma bildirilmiştir (36).

Bir PET çalışmada 5 yüksek işlevli otistik ve 5 normal yetişkinin dil ve işitsel işlevlerinin beyin organizasyonu incelenmiştir. Bu çalışmada otizm grubu sadece dil algısında atipik işlevsel asimetri gösterirken, cümle oluşturma sırasında normal sol inferior frontal aktivasyonlarla ilişkili bulunmuştur. Bu, anlatım dilinden (ekspresif dil) çok alıcı dil (reseptif dil) eksikliklerine ilişkin nöropsikolojik bulgularla tutarlıdır. Kontrol deneklerinde bulunan bilateral superior temporal ve serebellar aktivasyonlar otizm grubunda azalmıştır. Otizm grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; a) Sözel işitsel uyarı sırasında ters hemisferik dominans, b) Akustik uyarı sırasında işitsel korteks, subkortikal ve serebellar bölgelerde aktivasyonda azalma, c) Sözel olmayan işitsel algı ve büyük olasılıkla ifadesel dil sırasında azalmış serebellar aktivasyonu göstermişlerdir. Bu bulgular serebellar anomali bulguları ve otizmde dil için atipik dominans eğilimi olabileceğini düşündürmektedir. Cümleyi dinleme otistik örneklemde normal sol dominansın azalması veya tersine dönmesi ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Alternatif olarak, otizmde dil daha güçlü olarak sağ hemisferin katılımını kullanabilir, çünkü dil gelişimi gecikmiştir (82).

Bir diğerk çalışmada da 5 okul öncesi otistik çocukta boylamsal olarak rCBF bakılmıştır ve frontal korteks metabolik olgunlaşması incelenmiştir. rCBF çalışmaları 2-4 yaşlarında ve 3 yıl sonra uygulanmıştır. 2-4 yaş arası otistik çocuklarda geçici frontal hipoperfüzyon bulunmuştur ki bu normal çocuklarda çok daha erken yaşlarda gözlenen perfüzyon örüntüsüne denk düşmektedir. Bu bulgu, otizmi olan çocukların frontal lob metabolik olgunlaşmasında gecikme olabileceğini düşündürmektedir (18, 122).

Beyin görüntüleme çalışmaları limbik sistemde ve serebral sirkuit de anomaliler olduğunu göstermektedir. Bu bulgular otistik hastaların beyin anomalilerinin doğası ve kaynağına ilişkin bir kuram oluşturmak için yeterince belirgin ve tutarlı değildir. Bir çalışmada da bebeklik otizmi olan 23 çocuk ve IQ ile yaş açısından eşlenmiş 26 normal kontrol grubunda SPECT kullanılarak rCBF ölçülmüştür. Otistik ve otistik olmayan çocukların yaş ortalamaları 6.5 ve 8.7'dir. Ölçülen davranışlar ise; ekolali, anormal gramer yapısı, sembolik oyunun yokluğu, parmak ile göstermenin olmaması, bazı nesnelere aşırı ilgi, aynılıkta ısrarcı olma ve basmakalıp davranışlardır. Otistik deneklerde bölgesel beyin kan akımı (rCBF) ile belirti dağılımı arasındaki ilişki incelenmiştir. Semptom puanları ile rCBF arasındaki korelasyonların analizi her semptomun limbik sistemde ve medial prefrontal kortekste farklı perfüzyon örüntüleri ile ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır (85). Bu çalışmada rCBF ile belirti dağılımı arasındaki ilişki otistik davranış örüntülerine ilişkin yeni bir içgörü sağlamaktadır. Faktör analizi hastaların davranışlarının iki semptom altında toplandığını göstermiştir: (i) iletişim ve sosyal etkileşim alanında bozulma (ii) aynılık için obsesif bir istek. Faktör 1 (iletişim ve sosyal etkileşimde bozulma) anterior singulat girusu da içeren sol medial prefrontal alanlarda değişmiş rCBF ile ilişkilendirilmektedir. Otistik bireylerde oldukça bozuk olan diğerlerinin zihin durumlarını anlamayı (zihin kuramı) ölçmek için PET kullanılmıştır. Normal gönüllülerle 5 Asperger sendromlu hasta karşılaştırılmıştır. Zihin kuramı kullanarak akıl yürütmeyi içeren bir öyküyü dinlerken, normal denekler Brodmann'ın sol medial prefrontal korteksi alan 8'i aktive etmişlerdir. Asperger sendromu olanlar bu bölgeyi aktive edememişler, ancak yanında bulunan Brodmann 9/10 bölgesini aktive etmişlerdir. Tüm bu PET çalışmaları sıra dışı bir aktivasyon örüntüsü göstermektedir ki otizmde nöral devrelerin dezorganize olmasıyla ilişkilendirilmektedir (18). Zihin kuramı kullanılarak yapılan aktivasyon çalışmalarında diğerlerinin zihnini anlamanın altında yatan beyin sisteminin kritik bileşeninin sol medial prefrontal korteks olduğunu ortaya çıkarmıştır. Otistik bireylerdeki sözel ve sözel olmayan iletişim, sosyalleşme ve hayal kurmadaki

bozukluklar gibi bilişsel hastalıkların zihin kuramında eksiklikten kaynaklandığı en yaygın açıklamadır. Sol anterior singulat girus iletişim ve sosyal etkileşim eksiklikleri ile ilişkili bulunmuştur. Sol anterior singulat alanı, temporal lob ve orbito-frontal korteksten afferentler almaktadır ve yüksek bilişsel fonksiyon, afektin tanınması ve ifade edilmesi ile ilgili göstergeleri vardır. Bunlar da otizmde eksik olan fonksiyonlardır (85). Zihin kuramı ile ilişkili olabilecek diğer bir olası alan orbito-frontal korteks ve amigdaladır (8). Amigdalanın sosyalleşme ile ilişkili olduğu bilinmektedir, çünkü amigdala lezyonu olan hastaların sosyal yargıları bozulmaktadır. Ancak, amigdaladaki rCBF değişimleri ile faktör 1 (iletişim ve sosyal etkileşimde bozulma) arasında bir ilişki bulunamamıştır. Aynılık için obsesif isteğin bir tür perseverasyon olduğu hipotezini kurarak bulgular değerlendirilmiştir. Bu nedenle, prefrontal ve temporal korteksteği değişmiş perfüzyon ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Birçok yürütücü işlevde (planlama, dürtü kontrolü, işleme belleği, hareketin başlatılması ve izlenmesi gibi) zayıf performans otizmde görülmüştür. Bu görevlerde zayıf performans genelde frontal hasarlı hastalarda gözlenmekte ve günlük yaşamda doğrudan basmakalıp ve rijid davranışlarla ilişkili olmaktadır. Ancak, faktör 2 (aynılık için obsesif bir istek) ve prefrontal anomali olmadan sağ medial temporal lobda değişmiş rCBF arasında beklenmedik bir korelasyon bulunmuştur. Olası bir açıklama da otizmde aynılık için obsesif isteğin perseverasyon olmadığı ve yeniye yönelmede eksiklik olabileceğidir. Otistik bireyler yeni bilgiye normal bir şekilde yönelmemektedir. Hipokampal alanın bilinen bellek formasyonu rolüne ek olarak yeni bilgiyi algılayan ve tepki veren limbik kortikal ağın da temel bir bileşeni olduğu bildirilmiştir. Ancak, otistik deneklerde aynılık için obsesif isteğin prefrontal disfonksiyondan kaynaklandığı olasılığını gözardı etmemek gerekmektedir. Sonuç olarak, bebeklik otizmi olan hastaların insula, temporal korteks, medial prefrontal korteks, anterior singulat girus ve hipokampuslarında perfüzyon bozuklukları bildirilmiştir. Bu anomalilerin otizmde gözlenen bilişsel bozukluklarla ilişkili olduğu düşünülmüştür (85).

Amigdalanın normal sosyal ve duygusal davranışta ve uyaranların motivasyonel olarak anlamlandırılmasında aktif olduğuna ilişkin bilgiler bulunmaktadır. Bunlardan dolayı, amigdalohipokampal kompleksteki disfonksiyon otistik bireylerdeki bazı sosyal eksiklikleri kısmen açıklayabilir. Bu öneri bebeklikte medial temporal lobda oluşan lezyonların sosyal anomalilerle ve otizm benzeri davranışlarla (stereotipler) ile ilişkili olduğunu gösteren raporlarla da desteklenmektedir. Ayrıca, otistik kişilerle yapılan çalışmalar şunları bildirmiştir: (i) medial temporal lobdaki piramidal hücre dağılımında anomaliler (ii) sol

amigdalada genişleme (iii) zihin kuramı görevinde amigdala kativitesinde işlevsel anomaliler gözlenmiştir (8).

Yakın zamanda iki çalışmada temporal loblarda lokalize bitemporal hipoperfüzyon belirlenmiştir. Bu temporal bölgeler fronto-pariyetal multimodal asosiyatif sistemlerle (otizmdeki bilişsel anomalileri açıklar), limbik sistemlerle (duygusal anomalileri açıklar) ve işitsel bölgelerle (duyusal algı anomalilerini açıklar) bağlantılıdır. Böyle bitemporal disfonksiyon nöral devrelerin dezorganizasyonu için ipucu olabilir (18).

Genel zekadan sosyal zekanın bağımsız olduğu hipotezinden yola çıkarak, beyinde sosyal fonksiyonlarla ilgili nörolojik bölgeler (orbito-frontal korteks, superior temporal girus ve amigdala) normal ve otistik beyin fMRI çalışmasıyla karşılaştırılmıştır. Bu çalışma birinin diğer kişinin gözlerine baktığı zaman ne düşündüğü ve hissettiğini anlamlandırma işlemi kullanılarak yapılmıştır. Bu çalışmada sosyal zeka kullanıldığı zaman normal kontrol grubunda fMRI ile superior temporal girus ve amigdalada aktivite artışı gösterilmiştir. Prefrontal korteks gibi bazı alanlarda da aktivite görülmüştür. Bundan farklı olarak otistik ve asperger olgularında başkasının gözlerine bakarak anlamlandırma işlemi sırasında fronto-temporal bölgede aktivasyon varken amigdalada belirlenmemiştir. Bu sonuçlar normal fonksiyonda sosyal beyin teorisini ve otizmde amigdala teorisini desteklemektedir (8).

Yüzdeki duygusal ifadenin ayrımı konusunda yapılan bir başka çalışmada sağ elini kullanan 14 yüksek işlevli otistik, Asperger bozukluğu olan erkek hastalarla, yine sağ elini kullanan 28 erkek normal kontrol grubu 2'ye bölünerek karşılaştırılmıştır. Bu olguları görüntüleme yöntemleriyle değerlendirebilmek amacıyla işlevsel MRI çekilmiştir. Otistik veya Asperger bozukluklarıyla 2 farklı kontrol grubu arasında yüzlerin farklılıklarının ayrımı ve nesnelerle ilgilenme sırasında beyin aktivasyonunda önemli farklılıklar bulunmuştur. İlk farklılık yüzlerin ayrımı esnasında otistik grupta 2 ayrı kontrol grubu karşılaştırmasına göre sağ inferior temporal girusta aktivasyon artışıdır. Nesneyle ilgilenirken net olmamakla birlikte posterior-inferior temporal girus, lateral oksipital girus ve parahipokampal girusların etkilendiği bildirilmiştir. Otistik ve Aspergerli grupta kontrol grubuna göre sağ inferior temporal grusta yüksek aktivasyon, sağ fusiform girusta daha az aktivasyon gösterilmiştir. Sonuç olarak otizm ve asperger sendromlu bireylerde anormal ventral temporal aktivite gözlenmiştir (104).

Benzer şekilde 21 otistik çocuk ve 10 normal çocuktan oluşan deneklere PET uygulamışlardır. Otistik çocuklarda superior temporal girus ve sağ superior temporal sulkusda

(STS) bilateral olarak lokalize olmuş bitemporal hipoperfüzyon bulmuşlardır. Buna ek olarak, her otistik çocuğu kontrol grubu ile karşılaştırarak bireysel analiz yapmışlardır. 21 otistik çocuğun 16'sında (% 77) anlamlı düzeyde temporal hipoperfüzyon bulmuşlardır. Bu hipoperfüzyon 4 otistik çocukta unilateral, 12'sinde bilateral olmuştur (120). Temporal bölgedeki disfonksiyon tüm klinik semptomların (algısal, duygusal ve bilişsel eksiklikler) göstergelerini desteklemektedir. Bu ilişkili bölgeler frontal ve pariyetal loblarla, limbik ve duygusal sistemlerle oldukça bağlantılıdır. STS disfonksiyonu otizmin duygusal ve bilişsel bileşenlerini açıklayabilir (18). Otistik davranış epilepsi ve herpes simpleks ensefaliti gibi klinik temporal lob patolojisinde de bildirilmiştir. Buna ek olarak, yakın zamandaki nörolojik görüntüleme çalışmaları temporal lob anomalileri ve ikincil otizm arasında bir ilişki ortaya koymuştur. İnfanıl spazmı olan çocuklarda erken bilateral temporal hipometabolizma daha sonra ortaya çıkan otizm benzeri davranış ile güçlü ilişki içindedir. Tuberoskleroz ve otizm ilişkisi incelendiğinde iki hastalık arasındaki ilişkinin tuberlerin temporal lobda olmasıyla kuvvetli ilişkisi olduğu bildirilmiştir (18, 19).

Yapılan bir işitsel PET çalışmasında da 5 otistik yetişkin ve 12 yetişkin gönüllü ile konuşmaya benzer uyarıların pasif olarak dinlendiği sırada çekime alınmıştır. Normal kontrollere göre otistik olgular sağ posterior STG'de anlamlı düzeyde daha yüksek aktivasyon göstermişlerdir, bu da anormal işitsel işlemeyi göstermektedir. Bu bulgular, otizmin sol temporal kortekste anormal aktivasyon örüntüsü ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Sol temporal bölge dil için beyin organizasyonunda yer aldığı için, bu anormal sol hemisfer aktivasyonu otistik bireylerin dil bozukluklarında ve seslere uygun olmayan tepkilerinde rol oynayabilir (18).

Başka bir çalışmada dil ve işitsel işlevlerin beyin organizasyonu PET kullanılarak incelenmiştir. Normal karşılaştırma grubunda aktive edilmeyen sol anterior singulat girus, otizm grubunda aktivasyon göstermiştir. Bu bulguya göre anormal düşük anterior singulat hacminin glikoz metabolizması ile ilişkili olup olmadığı net değildir. Anterior singulat girus normal olarak bilişsel-dikkat ve afektif işlevlere katılmaktadır. Bu çalışmadaki otistik hastalarda bu yapıdaki aktivasyon işitsel hipersensitiviteye bağlı olabilir (82).

İşlevsel beyin görüntüleme yöntemleri bazı sıradışı otistiklerin incelenmesine izin verir. Örneğin; bir tarih ile haftanın gününü denk getiren bir otistik yetişkin üzerinde PET çalışması yapılmıştır. Aktivasyon görevi sırasında denekten bu işlemi yapması istenmiştir. Bu

görev genelde sözel bellek için aktif olan alanları (sol hipokampus ve sol fronto-temporal bölgeler) aktive etmiştir (18).

Yüksek işlevli otistik bozukluğu olan yetişkinlerle sağlıklı kontrollerin arasında yüz ifadelerini işlerken anlamlı düzeyde fark olup olmadığını belirlemek için bir çalışmada fMRI kullanılmıştır. Yüz ifadeleri duygusal durumların dışı vurumudur ve sosyal etkileşimde önemli ipucu niteliğindedir. Otizm ve normal gruplar yaş, IQ, eğitim ve iş açısından eşlenmiş olmasına karşın, iki grup arasında yüz ifadelerini işleme sırasında erken görsel ve işitsel kortekslerde anlamlı farklar bulunmuştur. Ayrıca, yüz ifadelerinin işlenmesinde serebellum, mezolimbik alanlar (insula, amigdala-hipokampal bölge ve putamen) ve lateral temporal lobun aktivite örüntülerinde anlamlı farklar bulunmuştur (36).

Otizmde serebellar patolojilerle ilgili yazın bilgisine bakıldığında genellikle serebellar anomalilerin varlığına ilişkin kanıtlar tutarlıdır (17, 35, 36). Ancak, makroskopik serebellar anomaliler otizmin olmadığı durumlarda da görülebilmekte ve her otistik bireyde de görülmemektedir. Bunun ötesinde, serebellar işlevler için okulomotor testler otistik ergen ve yetişkinlerde normaldir. Otistiklerle yapılan bazı çalışmalarda ise serebellar kan akımı ve metabolizması ile ilgili bir farklılık saptanamamıştır (77, 93). Otizmde serebellar disfonksiyonu destekleyen bir bulgu da otistik olmayan yetişkinlerde, serebellar hasar otizm özelliklerini andıran klinik semptomlara yol açabilmektedir (bozuk yönetici beceriler, afektin düzleşmesi ve anormal sosyal davranışlar). Bu bilişsel/afektif semptomların serebellumu prefrontal, limbik ve striatal bölgelere bağlayan yollardaki disfonksiyondan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (102).

Genel olarak özetlemek gerekirse çalışmalarda ön beyin, superior temporal korteks, ventriküler sistem, prefrontal korteks, amigdala-hipokampal bölge, beyin sapı, bazal ganglia ve serebellumda değişikliklerin olduğu belirtilmekteyse de çalışmalar arasında çelişkili sonuçların olduğu da göz ardı edilmemelidir. Ön beyinde ters sol/sağ asimetrisi, sağ lentiküler nukleusta büyüme, giral malformasyonlar, medial temporal bölgede hipoperfüzyon, anormal lateral ve dördüncü ventriküller, pons bölgesinde küçülme, serebellumda vermal lobül ve serebellar hemisfer hacimlerinde azalma olarak özetlenebilmektedir.

Tablo 1: Otistik Bozuklukta Görüntüleme Bulguları

Yapı	Kontrol grubuyla karşılaştırmada değişiklikler
Serebellum	Serebellar lobuler VI-VII hipoplazi (34) Serebellar vermis (VIII-X) boyutunda azalma (60, 94) Serebellum ve beyin sapında hipoplazi (73) Serebellar, mesolimbik ve temporal lob korteks alanlarında duygusal yüz ifadelerini değerlendirirken aktive olmama, sol amigdala bölgesi ve sol serebellum alanının aktive yokluğu (36) Serebellar hemisfer ve talamus, daha az olarak bazal ganglion, posterior pariyetal ve temporal bölgede hipoperfüzyon (100)
Serebral Hemisferler	Toplam serebral volum ve lateral ventrikül daha büyük, pariyetal, temporal ve oksipital lob da artış, fakat frontal lobda görülmemiştir (96). Temporal ve pariyetal loblarda düşük kan akımı, sol serebral hemisfer kan akımı yönünden sağdan daha fazla anormal (49) Pariyetal lob hacminde azalma, superior pariyetal bölgelerin sulkus genişliklerinde iki taraflı artma (34) Sağ inferior temporal girusta yüksek aktivasyon, sağ fusiform girusta daha az aktivasyon, anormal ventral temporal aktivite (105) Sağ posterior STG’de anlamlı düzeyde daha yüksek aktivasyon, daha düşük sol posterior STG aktivasyonu (18) İşitsel uyaranda sol anterior singulat girusta aktivasyon, ölçümlerde anormal düşük anterior singulat hacmi (82) Prefrontal ve anterior singulat aktivasyonunda azalma, medial prefrontal kan akımında azalma (36) Temporofrontal hipoperfüzyon, 5 otistik çocukta geçici frontal hipoperfüzyon (121) Dinlenme sırasında duygusal, motor ve dil ilişkili korteks, toplam hemisfer normal, normalden fazla sağ hemisferik kan akımı, asimetrisi tersine dönmüştür (28). Sağ hemisfer ve serebellar perfüzyon anormalliği (73) Prefrontal ve temporopariyetal hipoperfüzyon (36, 85) Ters hemisferik dominans (82) Temporal lob perfüzyonunda azalma (46) Superior temporal girus ve sağ superior temporal sulkusta (STS) bitemporal hipoperfüzyon (18) Serebral hacimleri daha geniş (107) Sağ dentate nukleus ve sol frontal alanda aktivasyon düzeylerinde (glikoz metabolizmasında) düşüklük (44)

Tablo 1: Otistik Bozuklukta Görüntüleme Bulguları (devamı)

Yapı	Kontrol grubuyla karşılaştırmada değişiklikler
Ventriküller	Tersine dönmüş serebral asimetri, lateral ve 3. ventrikülde volüm artışı, IV. ventrikül boyutu otistik grupta daha büyük ve IV. ventrikül /serebellum ve IV. ventrikül /serebrum oranları arasında anlamlı fark (64, 93, 95, 122)
Korpus Kallozum	Korpus kallosum boyutları arasında farklılık yok (64). Bölümlerinden posterior ve gövde boyutu daha küçük (94, 96)
Hipokampus Amigdala	Hipokampus volümü kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (96). Amigdalada aktivasyon azlığı (8) Serebellum, mezolimbik alanlar (insula, amigdalohipokampal bölge ve putamen) ve lateral temporal lobun aktivasyonunda azalma (36) Fronto-temporal neokortikal bölgelerde (sol dorsolateral prefrontal korteks, sol medial frontal korteks, destekleyici alan ve bilateral temporopariyetal) ve orta ile superior temporal girusta aktivasyon azalması, sol amigdala disfonksiyonu, sol hipokampal girus, bilateral insula ve sol striatum da aktivasyon azalması (8) Hem amigdala hem de hipokampusta bilateral genişleme (107)
Beyin sapı	Pons, orta beyin ve medulla oblongata daha küçük (104)

2.2.8 TEDAVİ

İlaç Tedavileri:

Otizmin temel semptomlarının yanında, çevrede günlük yaşananlara tepki olarak otistik çocuklarda kendine zarar verme davranışı, saldırganlık ve öfke nöbetleri gibi ciddi davranış sorunları da sık görülmekte ve bunlar rehabilitasyon çabalarını engellemekte, ebeveyn ve eğitimcileri zorlamaktadır. Yaygın gelişimsel bozukluk yaşam boyu süren bir bozukluk olduğundan bireylerin yaş ve gelişimleriyle birlikte değişen gereksinimleri göz önüne alarak tedavideki uygun yaklaşımı belirlemek gerekmektedir. Çok erken dönemde konuşma terapisi, özel eğitim, ebeveyleyle çalışma ve psikoaktif ajanlar esas yaklaşım olarak önerilmekteyken, geç çocukluk, ergen veya erişkinlerde zayıf sosyal etkileşim, depresyon,

anksiyete, obsesif-kompulsif semptomlara bağı olarak psikoterapi, davranışçı veya bilişsel yaklaşım ve ilaç tedavileri gerekebilmektedir (26). Davranış terapisi saldırganlık ve kendine zarar verici davranışları azaltsa da, yüksek ölçüde otistikler yalnız olma eğilimindedir. İlaç tedavisi için hedef belirtiler hiperkinezi, agresyon, kendine zarar verici davranışlar, öfke atakları, duygudurum dengesizlikleri, huzursuzluk, sosyal geri çekilme, kalıplaşmış ve yineleyici davranışlardır. Ancak otistik bireylerin tedavisinde bugün nedene yönelik özgül bir tedavi protokolu bulunmamaktadır. Konuya ilişkin yayınlar gözden geçirildiğinde otistik bireylerin yaklaşık 1/3'ü otistik belirtileri ya da ilişkili davranış ve psikiyatrik sorunları için psikotropik ilaç veya vitamin almaktadırlar (65, 69, 116).

Otizimde günümüze kadar olan çalışmalar gözden geçirildiğinde belirtilere göre ilaç seçimindeki öneriler şu şekilde özetlenebilir;

İmpulsif (dürtüsel) ve eyleme vurma davranışı (acting-out), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, Tourette bozukluğu olan otistik bireylerde, klonidin, guanfasin veya imipramin önerilebileceği bildirilmiştir. Bunlara yanıt vermeyen hastalarda naltroksene iyi yanıt bildirilmiştir (116). Nöbet eşlik eden hastalarda fenitoin ve karbamazepin gibi antikonvülzan ilaçlar önerilmektedir. Klonidinin basmakalıp davranışları, geri çekilme, aşırı hareketlilik ve öfke patlamalarını azalttığı bildirilmiştir (88). Nörolojik bozukluğun eşlik etmediği yüksek işlevli otistik hastalarda metilfenidat veya dekstroamfetamin gibi psikostimülanların denenebileceği bildirilmiştir. Aynılıkta ısrar, saplantılı düşünce, perseveratif konuşma, yineleyen, ritualistik veya kompulsif davranışlar, anormal bağlanma ve obsesif-kompulsif bozukluğu olan otistik bireylerde eğer eşlik eden nörolojik bozukluk yoksa; klomipramin, fluoksetin, sertralin veya paroksetin önerilebileceği, fluvoksaminin ise sadece yetişkin otistiklerde kullanılmasının uygun olabileceği bildirilmiştir (116).

Otistik çocuklarda görülebilen basmakalıp davranışlar ve hiperaktivite gibi hareket bozuklukları ile ilgili kurulan hipotez dopaminerjik aktivitenin artışıyla ilgilidir. Bu nedenle otistik çocuklarda dopamin reseptör blokerleri olan antipsikotikler kullanılmaktadır (88). Basmakalıp hareket ya da davranış, motor ve/veya vokal tikleri olan ya da Tourette bozukluğu eşlik eden hastalarda haloperidol veya pimozid ilk tercih olarak önerilmiştir. Risperidon, klonidin veya fluoksetinin, haloperidol veya pimozide yanıt vermeyen hastalarda denenebileceği bildirilmiştir. Aşırı korku, endişe, anksiyete veya yaygın anksiyete bozukluğunun eşlik ettiği durumlarda ilk olarak buspiron ve propranolol önerilmektedir. Buspirona yanıt alınamayan hastalarda fluoksetin, sertralin, fluvoksamin veya paroksetinin

denenebileceği bildirilmiştir. Huzursuzluk, duygusal labilite, sık ağlama veya gülme nöbetleri, uyku bozukluğu veya major depresyonu olan otistik hastalarda trisiklik antidepresanlar (desipramin gibi) veya seçici serotonin geri alım engelleyicileri (SSRI) önerilmektedir (88, 116).

Sanrı, varsanı ve tuhaf davranışlarla birlikteliğinde ise haloperidol, tiyotiksen, risperidon veya olanzapin denenebileceği, bu ilaçlara yanıt alınamadığı durumda klozapinin de kullanılabileceği bildirilmiştir. Bu hastalarda alışılmadık uyku örüntüsü de çok yaygındır. Otistik hastaların yaklaşık % 30 unda orta ya da ciddi düzeyde uyku sorunu bildirilmiştir. Bu hastalarda melatoninin ilk seçenek olabileceği bildirilmiştir. Bazen ise klonidin veya difenhidramin ve hirosizin gibi antihistaminikler kullanılabilmektedir. Bazı otistik çocukların tuvalet eğitimini alma becerileri yoktur. Yedi yaşın üzerinde ve davranışçı terapilerden yanıt alınamayan hastalara imipramin ve desmopressin önerilmektedir (116).

Otizimde en sık kullanılan psikofarmakolojik ajanlar nöroleptiklerdir, üzerinde en çok çalışılan ve en yaygın kullanılan ise haloperidoldür. Haloperidolün etkinliği hem kısa süreli hem de uzun süreli çalışmalarla ortaya konmuştur. Ancak, haloperidol ve diğer klasik nöroleptiklere ilişkin en önemli sağlık sorunu uzun süreli kullanımlarda ortaya çıkan ilaç ile ilişkili diskinezidir (24, 25). Kontrollü çalışmalarda sedasyon yapmayacak dozlarda verilen haloperidolün içe kapanıklılığı, basmakalıp davranışları, hiperaktiviteyi, anormal nesne ilişkisini, negativizmi, kızgın afekti ve afektif labiliteyi azalttığı gösterilmiştir (61).

Haloperidolden farklı olarak, atipik antipsikotik ilaçlar postsinaptik serotonin reseptörlerini de bloke etmektedirler. Atipik antipsikotikler kolaylıkla dopaminin yerine geçmekte ve nörolojik yan etki riskini azaltmaktadır. Atipik antipsikotik ilaçlar ile ekstrapiramidal yan etkilerin azlığı ve yetişkinlerde şizofrenin pozitif ve negatif semptomlarını tedavi etmede başarılı olmasından dolayı bu ajanların gelişim bozukluğu olan çocuklarda faydalı olup olmayacağı sorusu oldukça ilgi çekmiştir. Ancak, atipik antipsikotik ilaçların çocuklarda güvenirliliği ve etkinliğine ilişkin veriler sınırlıdır (69). Buna karşın atipik antipsikotiklerin iyileştirmede daha etkin ve daha rahat tolere edilebilir profilinin olması çeşitli nöropsikiyatrik hastalığı olan çocuk ve ergenlerde kullanım sıklığında artışa neden olmuştur (43). Atipik antipsikotiklerin çocuk ve ergenlerde kullanımında etkinliği ve güvenirliliği ile ilgili en çok risperidon ve kısmen olanzapinle ilgili klinik deneyim ve yayınlar vardır, ketiapin, ziprasidon ve arpiprazolle genç hastaların tedavisindeki veriler henüz yetersizdir (39, 43).

Otistik çocuklarla yapılan çalışmalarda daha çok stereotipi, agresif davranışlar, hiperaktivite, kendine zarar verici (otodestrüktif) davranışların düzeltilmesi üzerinde durulmaktadır. Bu konuda daha çok risperidonla ilgili çalışmalar bulunmaktadır. İlacın etkili olması ve iyi tolere edilmesi olumlu özellikler olarak saptanmıştır. Çocuk ve gençlerde yaygın gelişimsel bozukluklar ve şizofrenik bozukluklar başta olmak üzere, tik bozuklukları, şizoaffektif bozukluklar, mental retardasyonda, başka türlü durdurulamayan aşırı saldırganlıklarda, tedaviye dirençli duygudurum bozukluklarında atipik nöroleptikler kullanılabilirler (39, 111).

Risperidon:

Bir benzizoksazol türevidir ve 1993'de üretilmiştir. Risperidon güçlü bir 5-HT_{2A} antagonistidir. Bu reseptör üzerindeki antagonist etkisi D2 antagonizminden 25 kat daha fazladır. D2 antagonist etkisi haloperidolden daha azdır. Risperidonun oral alımından sonra emilimi hızlıdır, alımdan 1 saat sonra plazma konsantrasyonu pik yapmaktadır. Yarılanma süresi yaklaşık 2 saat olan risperidonun metaboliti 9-hidroksirisperidonun ise 11-16 saat arasındadır. Doza bağımlı uyku hali (somnolens) en sık bildirilen yan etkisidir. Dozla orantılı olarak geri dönüşümlü prolaktin artışı bildirilmiştir (66, 67).

Risperidonun çocuk ve ergenlerde kullanımı ile ilgili kontrollü çalışmalar olmamasına karşın açık uçlu çalışmalar ve olgu serilerinde kullanımına ilişkin atipik antipsikotiklerden literatürde en sık bildirilendir. Tanı dağılımı değişkendir; şizofrenik bozukluk, kronik tik bozuklukları, yaygın gelişimsel bozukluklar, affektif bozukluklar, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, agresif davranışlar risperidon tedavisi uygulanan hasta gruplarını oluşturmaktadır (13, 20, 21, 23, 39, 42, 43).

Risperidonun otizmde serotonerjik nöroiletim üzerinden sosyal geri çekilmede etkili olabileceği düşünülmektedir. Çünkü bazı otistiklerde serotonin disregülasyonu bildirilmiştir. Atipik nöroleptiklerin otizm tedavisinde kullanımının güvenilirlik ve etkinliğine ilişkin araştırmalara gereksinim duyulmaktadır. Bir araştırmada otistik çocuk ve ergenlerde kısa (1 ay) ve uzun (6 ay) süreli risperidon kullanımının güvenilirliği ve etkinliği değerlendirilmiş; ilaca bağlı uzun dönemde en yaygın yan etki iştahın artması olmuş, sonuçta risperidonun uzun süreli tedavide de etkili olduğu gösterilmiştir (65).

Ağır mental retardasyonlu birçok otistik hastada agresyon tedavisi çok daha zordur. En önemli sorunlardan birisi otizmde görülen patlayıcı tarzda agresyon, kendine ve başkalarına

zarar verici davranışlardır. Sıklıkla çeşitli farmakoterapötik girişimlere dirençlidirler. Bir çalışmada 11 otistik erkek hastaya risperidon verilerek böyle dirençli durumlar için yararlanımı tartışılmış; bu az sayıda olgu serisi sonuçlarında otistiklerde patlayıcı, agresif ve yıkıcı davranışlarda risperidon önerilmiştir (55).

Bir başka çalışmada otizm tanısı konan 10 erkek hastada davranım sorunları nedeniyle risperidon tedavisi 12 hafta uygulanmış ve sonuçları değerlendirilmiştir. Tüm hastalara 0.5 mg/gün ilaç tedavi başlanmış ve klinik duruma göre en fazla 6 mg/gün'e kadar çıkılmıştır. Bu hastalarda agresyonda azalmanın yanında otizmde yaygın görülen diğer semptomlarda da düzelme belirlenmiştir (83).

Daha önce yapılan birçok araştırmada 8 yaş üzerindeki otistikler için risperidonun etkisi ve güvenilirliği bildirilmiş, okul öncesi çocukların tedavisiyle ilgili verilere pek rastlanmamıştır. Okul öncesi otistik çocuklarda risperidonun etki ve güvenirliliğinin çalışıldığı bir araştırmada, yaşları 3.75-6.50 arasında olan 7 erkek, 3 kız hasta çalışmaya alınmıştır. 16 haftalık, açık uçlu risperidonun monoterapi olarak verildiği bu çalışmada başlangıç dozu tüm hastalarda 0.25 mg olarak belirlenmiş ve en fazla 0.5mg/gün'e çıkılmıştır. Tüm çocuklarda öfke atakları ya da agresyon gibi ciddi davranış sorunları varmış. Sonuçta en belirgin düzelme negativistik ve işbirliğine girmeme, görüşmeciyile kendiliğinden ilişkiye girmeme, geri çekilme ve nesne ilişkilerinde, affektif labilite, basmakalıp davranışlar ve yerinde duramamanın kontrolünde görülmüş. Yazarlar, otistik çocuklarda erken başlanan tedavinin sosyal işlevlerde daha fazla düzelmeyi sağlayabileceğini ileri sürmüşlerdir (67).

Şizofrenik yetişkinlerin risperidonla tedavisi sırasında serotonerjik aktiviteyle ilişkili olarak özellikle obsesyonların arttığı bildirilmiştir. Aynı şekilde risperidon kullanımı ile otistik çocuklarda da obsesyon ve kompulsiyonların artacağı düşünülmüştür. Genç otistik hastalarda risperidonun monoterapi olarak etkinliği ve güvenirliliğini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada poliklinikte görülen yaşları 5-17 arasında olan 6 otistik çocuk ile çalışılmış, hastaların risperidon tedavisine çok iyi yanıt verdiği ve tolere ettikleri, beklendiği gibi de kompulsiyonlarda ve basmakalıp hareketlerde artışa neden olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada otistik çocuklarda agresyon, kendine zarar verici eylemlerde ve diğer disfonksiyonel davranışlarda risperidonun etkin ve güvenilir olduğu düşünülmüştür (41).

Başka bir çalışmada 5-17 yaş arasındaki otistik bozukluk ile birlikte ağır öfke nöbetleri, kendine zarar verme, saldırganlık davranışları olan çocukların tedavisinde, çift kör risperidon tedavisi denemesinde, ilaç ile plasebo etkisi karşılaştırılmıştır. Olumlu tepki oranı

risperidon grubunda % 69 iken plasebo grubunda % 12 olmuştur. İştah artışı, yorgunluk, uyku olma hali risperidon grubunda kontrol grubuna göre daha yaygın görülmüştür. Risperidon otistik çocuklarda öfke nöbetleri, saldırganlık ve kendine zarara verici davranışların tedavisinde etkili olmuş; sosyal izolasyon ve diğerleri ile iletişim kurma becerisinde ise risperidon ve plasebo grubu arasında anlamlı düzeyde fark oluşmamıştır (69).

Yine risperidonun çocuk ve ergenlerde kullanımını gösteren yaşları 5-18 arasında olan, 18 yaygın gelişimsel bozukluk (YGB) tanısı konan hastanın 12 haftalık ilaç tedavisi sonrasında değerlendirildiği açık uçlu bir çalışmada; özellikle yineleyen davranışlar, agresyon, impulsivite ve bazı basit sosyal ilişkilerde önemli düzelmeler bildirilmiştir. Tipik nöroleptiklerde sıklıkla görülen akatizi, akut distonik reaksiyon ve parkinsonizm semptomları risperidonla en az görülmüştür (71).

Otizm ya da yaygın gelişimsel bozukluk tanısı konan, yaş ortalaması 28 olan, 22 erkek 9 kız 31 yetişkin hasta ile yapılan çift kör plasebo kontrollü 12 hafta süren bir çalışmada risperidonun etkinliği tartışılmıştır. Yineleyici davranışlar, agresyon, anksiyete ya da sinirlilik, depresyon, irritabilite ve genel olarak otizme ilişkin davranışsal belirtilerin azalmasında risperidonun plasebodan üstün olduğu bildirilmiştir. Sosyal davranış ve dil açısından objektif ve ölçülebilir bir değişiklik gözlenmemiş. Çocuk ve ergenlerde risperidonla yapılan çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiş ve yetişkinlerde de etkin bulunmuştur. Ancak çocuk ve ergenlerde bildirildiği kadar kilo artışı bu çalışmada gözlenmemiştir. Hafif ve geçici bir sedasyonun dışında EPS, kardiyak patoloji ya da epileptik nöbet gibi yan etkilere yol açmadığı için yanıt iyi olarak kabul edilmiştir (70, 72) .

Otizmde risperidon tedavisinin kortikal aktiviteyi nasıl etkilediği ve kortikal aktivite ile düzelme gösteren belirti dağılımı arasındaki ilişkinin ele alındığı bir araştırma bulunmamaktadır. Ancak şizofrenik hastalarda risperidon tedavisi öncesi ve sonrası SPECT ve PET ölçümleri ve belirti değişiklikleri ile olan ilişkinin çalışıldığı araştırma yazıları bulunmaktadır. Risperidon tedavisinden sonra frontal ve temporal aktivite azalmasından dolayı klinik düzelme olduğu düşünülmüştür. Bunun tam tersi olarak şizofrenik hastalarda risperidon tedavisi sonrası da prefrontal bölgede perfüzyon artışı bildirilen çalışmalara da rastlanmaktadır (15, 53, 106) Bazı çalışmalarda ise risperidonun önemli derecede fazla serebellumda bilateral bölgesel kan akımında azalmaya ve bazal ganglionlardan çok limbik sistemi daha güçlü etkilemesi nedeniyle de motor yan etki riskini azalttığı bildirilmiştir (53, 75, 78).

3. YÖNTEM ve GEREÇ

Yaygın gelişimsel bozukluk tanısı konan çocukların tedavi öncesi SPECT bulguları ve klinik bulguları, tedavi sonrası SPECT bulguları ve klinik bulguları ve klinikteki değişikliklerin SPECT bulgularındaki değişikliklerle ilişkisi olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada 2003 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve yaygın gelişimsel bozukluk olarak değerlendirilen hastalar ele alınmıştır. Hastalar iki uzman çocuk psikiyatrisi tarafından ayrı ayrı klinik özellikler ve anne babaları ile yapılan gelişimsel ayrıntılı öyküyü içeren psikiyatrik görüşme ile değerlendirilmiş ve iki uzman tarafından da otistik bozukluk tanısı konan hastalar araştırmaya alınmıştır. Bu tanı görüşmesinde her iki görüşmeci de hastaların çalışmaya alınmasından önce otistik bozukluğa ilişkin DSM-IV tanı ölçütlerini (3) (Ek: 9) ve Çocuk Otizm Değerlendirme Ölçeği'nin (ÇODÖ) (108) ölçütlerini karşılamalarını göz önünde bulundurmuşlardır. Çalışmaya alınacak hastaların seçiminde dışlama ölçütleri olarak (122); ağır nörolojik hastalık, çok odaklı lezyonların ve dirençli epileptik nöbetlerin varlığı, şiddetli ve yaygın EEG bozukluğu olması, tetkik ve tedavisi sürdürülen sistemik bir hastalığın olması, enfeksiyöz, metabolik veya kromozomal bozukluğunun olması ve nöroleptik ilaç kullanıyor olması araştırılmıştır. Daha önceden nöbet öyküsü ve EEG düzensizliği olan hastalar için bir sınıflandırma oluşturulmuş ve buna göre derecelendirilmiştir. Bu sınıflandırma şöyledir; 1.EEG bozukluğunun olmaması, 2.Minör bozukluk veya konvüzyon öyküsü, 3.EEG'de paroksizmal anormallikler, 4.Çok odaklı lezyonların ve nöbetlerin varlığı, 5.Major bozukluk veya bellek bozuklukları. 1-5 arasındaki derecelendirmede 3'ün üzerindeki hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya kabul edilen hastaların anne babası bilgilendirilmiş onay formu ile; araştırmanın amacı, süresi, yapılması planlananlar, yararları ve riskleri konusunda bilgilendirilerek onayları alınmıştır (Ek: 2).

Çalışmaya yaşları 6-12 arasında olan 4 erkek, 3 kız hasta alındı. Çalışmaya kabul edilen hastaların en az bir aydır herhangi bir antipsikotik ilaç almıyor olması ve daha önceden atipik antipsikotik ilaç tedavisi almamış olmasına dikkat edildi. Hastaların sosyodemografik bilgileri kaydedildi, boy, kilo, nabız, kan basıncı değerleri tedavi öncesi ölçüldü. Çalışmadaki her hastaya risperidon tedavi öncesi tam kan, biyokimya, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 ve folik asit, kreatin fosfokinaz, hepatit markerları gibi laboratuvar değerlendirmeleri

yapıldı. Hastalar çocuklar için zeka testi (WISC-R) ile değerlendirildi (101). Tedavi öncesi ve sonrası klinik değişimi karşılaştırabilmek için aynı uzman tarafından anne babanın gözlemleri, Children's Psychiatric Rating Scale (ÇPDÖ) (108), The Behavioral Summarized Evaluation (DDÖ) (108), Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçekleriyle (CÖDÖ) değerlendirildi. İlaç tedavine başlamadan deneklerin nörolojik muayeneleri, EEG, MRI ve SPECT tetkikleri yapıldı. Hastaların ilaç tedavisi öncesi ve tedavinin 12. haftasında yapılan SPECT çekimi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda iki uzman eşliğinde gerçekleştirildi. SPECT sırasında görüntü kalitesini korumak amacıyla seçilen hasta grubunun özellikleri, ilaçsız dönem olması, çekim süresinin uzunluğu gibi sonucu olumsuz etkileyen faktörleri en az düzeye indirmek amacıyla anestezi konsültasyonu sonrasında, anestezi uzmanı denetiminde beyin kan akımına olumsuz etkisi en az olan düşük doz genel anestezik madde kullanıldı. Bunun öncesinde de her hasta için ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onay formu alındı.

Hastaların tedavi öncesi tetkik ve değerlendirilmeleri tamamlandıktan sonra başlangıçta her hastaya ikiye bölünmüş dozlar halinde 0.5 mg/gün risperidon tedavisi başlandı. Her hasta için ilaç tedavisinde doz artışı yavaş ve kontrollerdeki klinik değerlendirmelerde hastanın gereksinimine göre etkili en düşük doz olacak şekilde ayarlanmıştır. Risperidon dozu en yüksek 1.5-2.5 mg/gün doza kadar çıkıldı. Hastalar tedavi başlangıcından sonra 1., 2., 4., 8 ve 12. haftalarda klinik etki, yan etki ve doz ayarlaması için her seferinde aynı uzman tarafından değerlendirildi. Ebeveynlerin ve öğretmenlerin gözlem ve değerlendirilmeleri, görüşme sırasında hastanın klinik durumu kaydedildi. Risperidon tedavisinin başlangıcından 12 hafta sonra olguların SPECT çekimi başlangıçtaki koşullarda gerçekleştirildi.

Veri Toplama Araçları:

Psikometrik Değerlendirme:

1. *Araştırma Bilgi formu:* Araştırmacılar tarafından geliştirilen ve deneklerin sosyodemografik, klinik, laboratuvar sonuçlarının kaydedildiği bilgi formu kullanılmıştır. Formda ayrıca ilaç yan etkileri ve anne babanın gözlemleri de sorgulanmıştır (Ek: 1).
2. *Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R):* Wechsler tarafından 1949 yılında geliştirilen bu test, 1974 yılında gözden geçirilmiş ve 1986 yılında Savaşır ve Şahin tarafından ülkemize uyarlanmıştır. Testin, iki yarım test güvenirliği sonuçları, sözel bölüm

için .97, performans bölümü için .93 ve toplam puan için de .97 güvenirlik katsayısını vermiştir. Çalışmada, Sözel testlerden; Genel Bilgi, Benzerlikler, Aritmetik, Sayı Dizisi ve Yargılama alt ölçekleri, Performans testlerden ise Resim Tamamlama, Resim Düzenleme, Küplerle Desen, Parça Birleştirme ve Şifre alt testleri uygulanmıştır (101).

3. *Çocuk Otizm Değerlendirme Ölçeği (ÇODÖ)*: Schopler ve arkadaşları tarafından 1971’de geliştirilen Çocuk Otizm Derecelendirme Ölçeği (Children Autism Rating Scale) yaygın olarak otizm tanısında ve diğer gelişimsel bozuklukların ayırtedilmesinde kullanılmaktadır (103). Ölçeğin Türkçe uyarlaması Sucuoğlu ve arkadaşları tarafından 1996’da yapılmıştır. Ölçek aile ile görüşme ve çocuğun gözlenmesi sonucunda elde edilen bilgiler temel alınarak doldurulmakta ve değerlendirmecinin gözlem yapmadan önce 15 maddenin tanımını ve puanlamasını çok iyi bilmesi gerekmektedir. Ölçek ayrı birer alt ölçek görünümünde olan 15 maddeden oluşmakta, ölçeğin doldurulmasıyla çocukta otizmin derecesini belirleyebilmektedir. Ölçekte yer alan maddeler kişilerle ilişki, taklit, duygusal tepkiler, bedenin kullanımı, değişikliğe tepki, görsel tepkiler, dinleme tepkileri, tat, koku ve dokunmanın kullanılması, korku/sinirlilik, sözel iletişim, sözel olmayan iletişim, zihinsel etkinlikler ve genel izlenimler başlıkları altında toplanmakta ve her madde 1 ile 4 arasında yarım derecelik puanlama ile derecelendirilmektedir. Burada 1, o davranışın çocuğun yaşı için normal sınırlar içinde olduğunu, 4 ise yaşı için çok anormallik olduğunu belirtmektedir (108) (Ek: 4).

4. *Çocuklar İçin Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği (ÇPDÖ)*: Değerlendirme bataryasından biri de Çocuklar İçin Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği’dir (Children’s Psychiatric Rating Scale). Bu ölçek 63 maddeden oluşan 8’li dereceleme ile değerlendirilen bir ölçektir. Ölçekte yer alan 28 madde çocuğun doğrudan gözlenmesi, gerisi ise çocuktan alınan sözel tepkiler değerlendirilerek doldurulmaktadır. Campbell ve arkadaşları 1978’de doğrudan doldurulan bu 28 madde ile ayrı bir ölçek oluşturmuş ve daha sonra bazı soruların otizme uygun olmadığı düşünülerek çıkartılmıştır. 14 soruluk şeklinin ilaç uygulamalarının sonucunda ortaya çıkacak değişiklikleri ölçmede yeterli olduğu kabul edilmiştir. Ölçeğin aşırı hareketlilik, davranım bozuklukları, otizm ve konuşmada sapmalar faktörlerinden oluştuğu belirlenmiştir. Ölçeğin Türkçe uyarlaması Sucuoğlu ve arkadaşları tarafından 1996’da yapılmıştır (108) (Ek: 6)

5. *Davranış Değerlendirme Ölçeği (DDÖ)*: Barthelemy ve arkadaşları tarafından 1980’de geliştirilen Davranış Değerlendirme Ölçeği (The Behavioral Summarized

Evaluation) uzmana otistik çocuğun klinik durumuna ilişkin bilgi vermektedir. Ölçeğin Türkçe uyarlaması Sucuoğlu ve arkadaşları tarafından 1996'da yapılmıştır. Ölçek çocuğun beş gün gözlenmesi sonucunda doldurulmaktadır. 29 sorudan oluşan ölçekte çocuk her madde için 0 (hiçbir zaman) ile 4 (her zaman) arasında değerlendirilmektedir ve 0 maddesinde belirtilen davranışın hiç gözlenmediğini, 4 ise sürekli gözlendiğini tanımlamaktadır (108) (Ek: 5).

6. *Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ)*: Öğretmenlerin sınıf içi gözlemleri temelinde öğrencilerini davranışsal yönden değerlendirmeleri amacıyla hazırlanmış 28 sorudan oluşmaktadır (50). Her soru dörtlü likert skalasında yanıtlanmaktadır. (0: Hiçbir zaman, 1: Nadiren, 2: Sıklıkla, 3: Her zaman). Ölçekten alınan yüksek skorlar Dikkat Eksikliği Yıkıcı Davranış Bozuklukları'na (DEYDB) özgü belirtilerin yoğunluğunu göstermektedir. Ölçeğin Türkçe uyarlaması Şener ve arkadaşları (1995) tarafından yapılmıştır. Araştırma sonucunda DEYDB'ni taramaya yönelik deneme niteliğinde kesme noktaları da bildirilmiştir. 5-8 Yaşındaki erkekler için 46-51, aynı yaşlardaki kızlar için 44-51, 9-13 yaşındaki erkekler için 50-53 ve aynı yaşlardaki kızlar için 53-59 puan verilmiştir(31, 32, 110) (Ek: 7).
7. *Öğretmen Bilgi Formu*: G.Ü.T.F. Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları bölümünce oluşturulan eğitimcinin sınıf ortamında çocuğu değerlendirmesini amaçlayan bir bilgi alma formudur (Ek: 8)

Görüntüleme Yöntemi:

SPECT protokolü:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp kliniğinde beyin kan akımı ölçümleri için, işlevsel görüntüleme yöntemlerinden Tek Foton Emisyon Tomografisi (Single Photon Emission Computed Tomography-SPECT) kullanıldı. İşlemeleme General Electric Brain SPECT software kullanılarak yapıldı. Kullanılan Radyofarmasötik madde olarak Tc99m ile işaretli hexamethylpropylenamine oxime (HMPAO) (Ceretec) kullanılarak işlem yapıldı. Tc99m-HMPAO; lipofilik bir bileşik olup kan beyin bariyerini pasif difüzyonla geçer. Enjeksiyonu takiben 1-2 dakika içinde beyinde maksimum konsantrasyona ulaşır. Beyin hücrelerine yerleştikten sonra glutatyon sistemi ile oksidasyona uğrayarak hidrofilik hale geçer ve beyin hücrelerinde tutsak kalır. Beyin dokusunda dağılımı bölgesel kan akımı ile doğru

orantılı olup gri cevher / beyaz cevherde tutulma oranı 2.5/1 dir. Enjekte edilen dozun % 50'si karaciğer ve barsak yoluyla, % 40'ı böbrek yolu ile elimine edilir (81). 24 saat öncesinden sağım yapılmış jeneratörden elde edilen Tc99-m ile işaretleme yapıldı, hazırlanan radyofarmasötiğin kalite kontrolü yapıldı; radyokimyasal saflığının % 85 ve üstünde olduğu görüldükten sonra hastalara enjeksiyon yoluyla uygulandı. Radyofarmasötiğin hazırlandıktan sonra 15 dakika içinde kullanılmasına özen gösterildi (80). Enjekte edilen radyofarmasötik madde dozu hastanın yaş ve kilosuna göre ayarlandı. Bunun için “formül: $(x+1/x+8)$ / erişkin dozu 25 mCi.” , (x: hasta yaşı) kullanılarak her çocuk için uygun doz ayarlandı (113). Hastalar çekimden 1 saat önce sessiz, loş bir odaya alınarak i.v. uygulamalar için damar yolu açıldı. Damar yolunun açılmasından 20 dakika sonra hastaların gözleri ve kulakları açık olacak şekilde sessiz ortamda enjeksiyon yapıldı. Enjeksiyondan 45 dakika sonra hasta görüntüleme odasına alınarak monitörize edildi ve önceden belirlenen anestezi protokolüne uygun olacak şekilde anestezi uzmanı tarafından gerekli sedasyon sağlandı (27, 52).

Çekim protokolü:

Hastaya uygun baş pozisyonu verilerek General Electric, Optima gama kamera ile, birbirine 90 derecelik açı ile yerleştirilmiş iki LEHR (low energy high resolution) kollimatör kullanılarak tomografik görüntüleme yapıldı. SPECT incelemesi 128 x 128 matrikste, 5.6 derecelik açı ile 64 görüntü alınarak her duruş pozisyonunda 25 saniye kayıt alınacak şekilde yapıldı. Elde edilen data Butterworth filtre ile filtre edildi ve gerekli attenuasyon düzeltmesi yapılarak işlemlendi. Sagittal, koronal ve transaksiyal olmak üzere üç düzlemde 3mm aralıklar ile kesitler alındı. Orbitomeatal hatta paralel oluşturulan transaksiyel kesitlerde frontal, pariyetal, temporal, oksipital korteks ve subkortikal yapılar yarıotomatik bir program yardımı ile ilgi alanları çizilerek (toplam 30 ilgi alanı olacak şekilde) değerlendirildi. Amigdala-hipokampal bölgenin değerlendirilmesi amacı ile orbitomeatal hatta dik temporal kesitler alındı ve amigdala-hipokampal bölge ilgi alanları çizildi. Bütün kesitlerden çizilen tüm ilgi alanları için korteks/serebellum kan akımı oranları hesaplandı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası SPECT verilerinden elde edilen korteks/serebellum kan akımı oranları karşılaştırıldı. Tüm olguların tedavi öncesi ve sonrası SPECT verileri aynı uzmanlar tarafından değerlendirilerek semikantitatif yöntemle elde edilen perfüzyon indeksleri (PI) diğer verilerle karşılaştırılarak incelendi. Perfüzyon indekslerinde her bölgedeki değişimi $[(\text{tedavi sonrası SPECT PI} - \text{tedavi öncesi SPECT PI}) / \text{tedavi sonrası SPECT PI}] \times 100$ olarak hesaplandı.

İstatistiksel İşlem:

Bu çalışmada istatistiksel değerlendirmeler için “SPSS for Windows, 10.0” paket programı kullanıldı. Risperidon tedavisi başlangıcı ve 12 hafta sonrası, laboratuvar değişikliklerini, yan etki profili ve psikometrik değerlendirme testlerinde tedavi sonrası değişimi analiz etmek için “Wilcoxon testi” uygulandı. İlaç başlangıcı ve 12 hafta sonrası, klinik değişim ve bölgesel beyin kan akımındaki (rCBF) verileri karşılaştırmak için ise “bağımlı örnekler t-testi” uygulandı. Tedavi sonrası beyin kan akımındaki değişimde, bölgeler arasında farklılık olup olmadığını analiz etmek için ise “ANOVA (Tek Yönlü Varyans Analizi)” testi kullanıldı. Çalışmaya alınan olguların klinik durumuna ilişkin bilgi veren The Behavioral Summarized Evaluation-DDÖ (Davranış Değerlendirme Ölçeği) ölçeği, otizm tanısının konmasında, derecelendirilmesinde kullanılan Çocuk Otizm Değerlendirme Ölçeğinin (ÇODÖ) maddeleri ile ilaç öncesi döneme göre tedavi sonrası SPECT sonuçlarının herbir inceleme bölgesinde gözlenen kanlanma değişimleri arasında bağlantı olup olmadığı “Spearman korelasyon testi” ile değerlendirildi. Çift yönlü $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmada otistik bozukluk tanısı ile risperidon tedavisi başlanan 4'ü erkek, 3'ü kız toplam 7 hasta ile çalışılmıştır. Hastaların yaşları 6-12 arasındadır. Başlangıçta araştırmaya alınma ölçütlerini karşılayan hastalardan biri çalışmayı tamamlayamadığı için çıkarıldı. Çalışma dışı bırakılan hastanın tedavi öncesi ve sonrası klinik ve psikometrik değerlendirmeleri tam olmasına karşın, tedavi sonrası SPECT çekimi yapılamadığı için beyin kanlanmasıdaki değişimin klinikle korelasyonu olup olmadığı açısından değerlendirme yapılamadı (Tablo: 2).

Çalışmaya alınan hastaların gelişimsel öyküsüne bakıldığında 2'sinde prenatal komplikasyon, 3'ünde natal komplikasyon ve 2 olguda postnatal komplikasyon öyküsü vardı. Hastaların hiçbirinde kabamotor gelişimde gerilik görülmezken, hepsinde halen devam eden ince motor koordinasyonunda gerilik belirlendi. 1 hasta dışında diğerlerinde konuşmada gecikme öyküsü vardı. Yine bebeklik döneminde hastalardan 3'ü az, huzursuz ve sık bölünmelerin olduğu uyku alışkanlığı tarifledi. Hastalardan 1'inde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, 2'sinde epilepsi ve 6 hastada da mental retardasyon komorbid olarak belirlendi. Hastaların ebeveynleriyle ilişkilerine baktığımızda 4 hasta anneye bağımlı özellikler gösterirken, 3'ünün anneye ilişkisi uzak ve soğuktu. Annelerin eğitim düzeyleri ise çalışmaya alınan ikiz olgunun annesi sadece üniversite mezunu ve çalışıyor, diğerleri ise ilkokul mezunu ve evhanımıydı. Babalar ise 1 üniversite mezunu, 2 lise mezunu ve 4 olgunun babası ise ilkokul mezunuydu. Bir baba işsiz, 3'ü memur ve diğerleri serbest olarak çalışıyordu. Sosyoekonomik düzeyleri orta ve alt düzeydeydi. Aile öyküsünde ise hastalardan sadece 1'inin ebeveyninde akraba evliliği vardı. Aile yapıları 5 hastanın ki çekirdek, 2 hastanın geniş aile özellikleri gösteriyordu. Evlilik ilişkisi açısından ise 5 ebeveyn normal, huzurlu bir ilişki, 2 ebeveyn ise sorunlu, kaotik bir ilişki tanımladı. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olarak yaygın gelişimsel bozukluk, konuşmada gecikme, mental retardasyon, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, major depresyon, davranım bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıklar tespit edildi.

Çalışmadaki her hastaya tedavi öncesi tam kan, biyokimya, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 ve folik asit, kreatin fosfokinaz, hepatit markerları gibi laboratuvar değerlendirmesi yapıldı. Bu değerlendirmelerde tedavi öncesi hastaların hiçbirinde patolojik bulgu bulunmadı. Tedavi öncesinde hastaların nörolojik muayene, EEG, MRI ve SPECT ile

değerlendirildi (Tablo: 2). Hastaların nörolojik muayenesi normal olarak değerlendirildi ve EEG sonucu halen ilaç kullanmakta olan 2 hasta dışında normal bulundu. Kranial MRI bulguları ise bir hastada sol temporal lobda araknoid kist dışında, normal olarak değerlendirildi. Hastalardan çocuklar için zeka testini (WISC-R) sadece 2'si alabildi ve diğerleri düzeyi belirlenemeyen mental retardasyon olarak değerlendirildi. Hastalardan 6'sı sadece özel eğitime giderken, 1'i hem özel eğitime hem de ilköğretime devam ediyordu (Tablo: 2).

Tablo 2: Olguların yaş, cinsiyet, eğitim özelliklerine göre dağılımı ve organik açıdan değerlendirme sonuçları:

OLGU	YAŞ	CİNS	EĞİTİM	IQ			EEG	MRI	Komorbid hastalık	Tedavi
1.Olg	11	E	5.Sınıf 4 yıldır özel eğitim	100	114	107	Normal	Normal	DEHB	—
2.Olg	10	E	5 yıldır özel eğitim	—	—	—	Anormal	Anormal	Epilepsi	Tegretol
3.Olg	6	K	2 yıldır özel eğitim	44	59	49	Normal	Normal	—	—
4.Olg	8	E	4 yıldır özel eğitim	—	—	—	Normal	Normal	—	—
5.Olg	12	E	3 yıldır özel eğitim	—	—	—	Anormal	Normal	Epilepsi	Lamictal-Trileptal Neurotin
6.Olg	12	K	7 yıldır özel eğitim	—	—	—	Normal	Normal	—	—
7.Olg	12	K	7 yıldır özel eğitim	—	—	—	—	—	—	—

IQ: WISC-R sonucu sözel-performans-toplam zeka bölümü

Her olgunun klinik görünümü, risperidon tedavisi başlangıcında, kontrollerde ve tedavi başlangıcından 12 hafta sonra yapılan değerlendirmeleri;

OLGU 1:

Onbir yaşında erkek hasta, ilkokul 5. sınıfa gidiyor. 20 ve 25 yaşında iki sağlıklı ablası var. Ailede olgunun kuzeni dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve otizm tanısı ile izleniyor. Kliniğimize babası tarafından sınıf içinde ve evde aşırı uyumsuz, hareketli ve dikkatinin dağınıklığı nedeniyle getirildi. Bu başvurudan 3 yıl önce tıbbi yardım almaya başlamışlar ve dikkat eksikliği hiperaktivite tanısı ile imipramin 50 mg/gün tedavisi ile bu süre boyunca izlenmiş. Yürüme ve kaba motor gelişiminde gecikme olmamış, ancak ince motor etkinliklerde yaşına göre beceriksizlik var. Dil gelişiminde gecikme olmamasına karşın ailesi konuşmayı iletişim aracı kullanmakta zorluk, iletişimi başlatma ve karşılıklı konuşmayı

sürdürmede beceriksizlik öyküsü veriyor. 11 aylıkken kendi etrafında dönme ve yineleyen motor hareketleri başlamış ve göz temasının zayıf olduğunu fark etmişler. Tuvalet eğitimi 2.5 yaşında kazanmış. Okul dönemine geldiğinde yaşlılarıyla etkileşime girmekte zorluk, oyun kurallarına uyamama, grup etkinliklerine katılamama, yönergeleri izlemekte zorluk, el becerileri isteyen etkinlikleri yapamama, aşırı hareketlilik ve dikkatini sürdürememe ve ders başarısında düşüklük nedeniyle ailenin profesyonel yardıma gereksinimi doğmuş. Zeka testi sonucuna göre normal sınırlarda olmasına karşın akademik başarıdaki düşüklük ve sosyal alandaki zorlukları göz önüne alınca izlem sırasında yaygın gelişimsel bozukluk tanısı konarak uyum zorlukları nedeniyle özel eğitime yönlendirilmiş.

Tedavi Öncesi:

Klinik izlenim: Görüşme sırasında sürekli yere baktığı, göz teması kurmaktan kaçındığı, babasının verdiği basit yönergelere uyduğu ancak görüşmeciyile etkileşime girmediği ya da tek kelimelik yanıtlarla geçiştirdiği gözlemlendi. Çoğu zaman kendisiyle iletişim kurmaya çalışana yanıt vermiyor, yalnız kalmayı tercih ediyor. Duygusunu ifade etmede belirgin zorluklar var. Anne ile ilişkisinde inatlaşma, zaman zaman sıkıntı tanımlanırken, babasıyla iletişimi daha iyi, ancak onunla da belirli sınırlarda kalıyor. Baba görüşmede oldukça ilgili, çocuğunun sınırlılıklarının farkında, kaygılı ve obsesif kişilik özellikleri gösteriyordu.

Psikometrik değerlendirme: Zeka testinde (WISC-R) toplam zeka bölümü 107 olarak değerlendirildi, tedavi öncesi semptom şiddetini değerlendirebilmek için verilen Çocuk Otizm Değerlendirme Ölçeği puanı 36 (hafif otistik), Çocuklarda Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği puanı 55 ve Davranış Değerlendirme Ölçeği puanı 76 olarak değerlendirildi. Yine tedavi öncesi Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği sonucunda dikkat eksikliği (DE) 19, hiperaktivite (HA) 10, davranış sorunları (DS) 11 olarak değerlendirildi. Bunun dışında öğretmenin çocuğu farklı özelliklerine göre değerlendirdiği Öğretmen Bilgi Formu'nda (Ek: 8) anlama ve kavramasının ve sosyal becerilerinin yaşından beklenin altında olduğu, resim dersi dışında derslere katılmadığı, 4 yılın sonunda ancak okumayı ve dört işlemi öğrenebildiği, arkadaş ilişkilerinde beceriksiz, kendini fazla ifade edemediği, ilişki kurmaya çalışmadığı, kızdığı zaman karşısındakine ne kadar zarar verebileceğinin farkında olmadan ciddi sorunlara yol açabildiği belirtiliyor. Ancak genellikle sınıfta kendi halinde ilgi beklemeyen, çevresiyle de ilgisiz bir öğrenciymiş. Hastaya risperidon tedavisi öncesinde

SPECT çekimi yapıldı. Daha sonra kontrollerinde yararlanımına göre doz ayarlanmak üzere 0.5 mg/gün risperidon başlandı.

Tedavi öncesi SPECT: Bilateral medial temporal bölgede (sol % 66, sağ % 68) ve bilateral prefrontal bölgede (sol % 83, sağ % 81) belirgin hipoperfüzyon belirlendi. Diğer kortikal alanlarda belirgin düzeyde perfüzyon patolojisi görülmedi, normale yakın kortikal aktivite tutulumu olduğu belirlendi. Genel olarak radyoaktivite dağılımının homojen olduğu görüldü.

Tedavi Sonrası:

Klinik izlem: Birinci haftada özellikle ilacı tolere edebilmesi ve yan etki açısından değerlendirilen hastanın hafif baş ağrısı dışında yakınması olmadı. İkinci hafta kontrolünde doz artırımından sonra birkaç gün süren sedasyonu olduğu bildirildi. Bu kısa süreli sedasyon daha sonra da her doz artırımından sonra kısa süreli olarak görüldü. Hareketliliğinde azalma ve ev içi uyumu arttı. Kontroller sırasında en fazla 2 mg/güne kadar doz artımı yapılan hastada uzun süren aşırı sedasyon gelişmesi nedeniyle 8. hafta kontrolünde ilaç dozu azaltıldı, 1.5 mg/gün olacak şekilde sürdürüldü. Hastanın 12. hafta sonundaki kontrolünde sosyal etkileşimi daha iyi, iletişim kurma çabası, çevresine ilgi artışı, basit kısa cümlelerle de olsa konuşmayı başlatma gibi değişiklikler gözlenmiştir.

Psikometrik değerlendirme: Olgunun kliniğindeki olumlu değişiklikleri destekler tarzda değişmişti; ÇODÖ puanı 23.5, ÇPDÖ skalası 14, DDÖ skalası 19 olarak değerlendirildi. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği'nde DE-15, HA-10 ve DS-8 olarak değerlendirildi. Öğretmen bilgi formunda, sınıf içinde uyumsuz davranışlarının kısmen azaldığı, özellikle matematikle ilgili alanda biraz daha yetenekli olduğu ve birkaç arkadaşının yanında rahat davranabildiği ve onların sözlerini dinlediği belirtilmiştir.

Tedavi sonrası SPECT: Tedavi başlangıcından 12 hafta sonra yapılan SPECT çekimi sonucunda tedavi öncesine göre, sol medial temporal bölge perfüzyonunda düzelme görüldü. Tedavi öncesiyle karşılaştırıldığı zaman hipokampal/serebellum aktivite tutulum oranında % 17, bilateral prefrontal bölgelerin perfüzyonunda ise % 12 düzeyinde düzelme gözlemlendi.

OLGU 2:

On yaşında erkek hasta, ailenin ilk çocuğu, kliniğimize dedesi ve annesi tarafından davranış sorunları nedeniyle getirildi. Olgunun 7 ve 4 yaşında iki kızkardeşi var ve her ikisi de dil gelişimindeki gerilik nedeniyle özel eğitim alıyorlar. Bunun dışındaki alanlarda her ikisi de normal olarak değerlendirilmiştir. Olgunun doğumdan itibaren göz teması kurmaktan

kaçınma, kendi halinde ve yalnız kalma eğilimi, dönen nesnelere ilgi ve çevresindeki insanlara karşı ilgisizliği varmış. Bebekliğinden beri müziğe aşırı ilgisi ve etrafındakileri görmezden gelmesi ailenin dikkatini çekmiş. 4-5 yaşlarında kendi etrafında dönme davranışı, yineleyici işlevsel olmayan amaçsız hareketler sergilemeye başlamış. Verilen yönergelere uymakta zorluk, anlama-kavramada yaşlıtlarına göre oldukça gerilik varmış. Kaba motor gelişiminde bir gecikme olmayan hastanın ince motor gelişimi yaşlıtlarından geri ve bu durumu kendi gereksinimlerini karşılamasını zorlaştırıyormuş. 1.5 yaşında ilk kelimelerini söylemeye başlayan olgu daha sonra bunları da kullanmamaya başlamış ve 2 yaşından itibaren anlamlı hiçbir kelime söylememiş. Ailenin bu yakınmalar nedeniyle başvurduğu merkezde işitmesi değerlendirilmiş ve bir patoloji bulunamamış. İlk kez 3 yaşında yaygın gelişimsel bozukluk tanısı konularak özel eğitime yönlendirilmiş. Tuvalet eğitimini de özel eğitimde 5 yaşında kazanmış. Zaman zaman değişik merkezlerden danışmanlık almalarına karşın bugüne kadar ilaç tedavisine gereksinimi olduğu düşünülmemiş. Sadece EEG düzensizliği nedeniyle 400 mg/gün dozunda karbamazepin tedavisi başlanmış.

Tedavi Öncesi:

Klinik izlenim: Görüşme sırasında göz teması kurmaktan kaçındığı, öne arkaya sürekli sallanma hareketini yinelediği, çevresine ilgisizliği, komutlara uymadığı ve bağırdığı gözlemlendi. İşlevsel olmayan davranışlar sergileyen, yerinde duramayan bir çocuktur. Sürekli annenin müdahalesini gerektiren, amacı anlaşılamayan davranışları oluyordu. Ellerini ısırma, elini sürekli ağzına sokma davranışı görüşme sırasında da izlendi.

Psikometrik değerlendirme: WISC-R uygulamasında testi alamadı. ÇODÖ skalası 49 (ağır derecede otistik), ÇPDÖ skalası 56, DDÖ skalası 64 olarak değerlendirildi. Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği'nde DE-17, HA-13 ve DS-5 olarak değerlendirildi. Öğretmen bilgi formunda, göz teması kuramama, dikkatini etkinliğe yönlendirememeye, motor hareketleri taklit edememe belirtiliyor. Arkadaşlarıyla sıcak ilişki kuramayan, ilişkilerde pasif, grup eğitiminde yalnız kalmaktan hoşlanan, ilgi beklemeyen ve çevresiyle de ilgilenmeyen tutumlar sergiliyormuş. Risperidon tedavisi öncesi SPECT çekimi yapıldı. Daha sonra kontrollerinde yararlanımına göre doz ayarlamak üzere 0.5 mg/gün risperidon başlandı.

Tedavi öncesi SPECT: Görsel uyarıma ikincil oksipital kortekste artmış aktivite tutulumu izlendi. Tedavi öncesi bilateral medial temporal yapılarda (sol % 75, sağ % 76) ve bilateral prefrontal bölgelerde (sol % 75, sağ % 70) belirgin hipoperfüzyon görüldü, yine

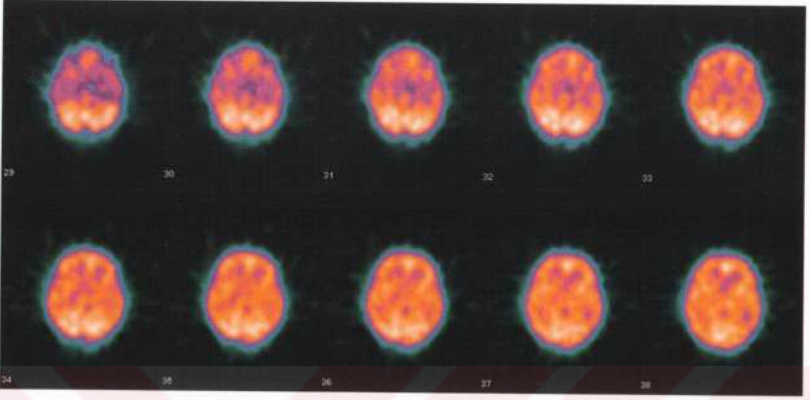
subkortikal yapılarda da hipoperfüzyon belirlendi. Sol bazal ganglionda da hafif perfüzyon azalması (% 85) görüldü (Şekil: 1).

Tedavi Sonrası:

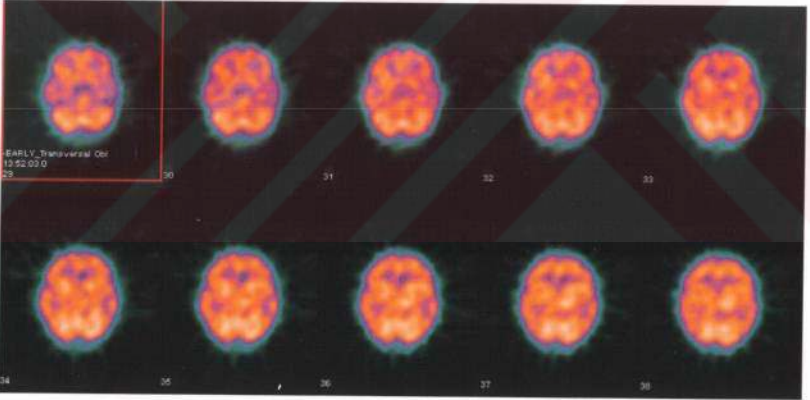
Klinik izlem: Birinci hafta sonunda hafif iştah artışı ve klinik olarak daha uyumlu olduğu aile tarafından bildirildi. Tedaviye başladıktan 15 gün sonra ilaç dozu 1 mg/gün'e çıkıldı. İştah artışı dışında bir yan etki de gözlenmedi. Okuldaki davranışları biraz daha uyumluydu ve kendine zarar verici davranışları azalmıştı. 4. hafta sonunda hareketliliğinde azalma, ellerini ısırma hareketinde kaybolma gözlemlendi. İlaç dozu 1.5 mg/gün'e çıkıldı. Göz teması kurma süresinde artma, yönergelere uyumunda artma, anlama ve okul uyumunda olumlu gelişmeler, sabırsızlıkta azalma ve bekleyebilme, ikna edilebilme şeklinde olumlu değişiklikler tanımlandılar. 2 mg/gün dozda 8. hafta tamamlandığında sallanma tarzında basmakalıp hareketlerinde azalma, bağırımlarında tamamen kaybolma, ancak hareketliliğinde tekrar artma görüldü. İlaç dozu 2.5 mg/gün'e çıkıldığında aşırı iştah artışı ve diurnal enürezisi nedeniyle yeniden doz 2 mg/gün'e düşürüldü. Doz azaltımından sonra bu yan etki kayboldu. 12. haftada gerçekleştirilen kontrolde daha sakin, sallanma hareketi azalmış, okulda uyumu çok iyi, yönergelere uyuyor, seslenince bakıyor ve kısa süreli göz teması kuruyor, kendisine kızıldığını fark edebiliyordu. Kendisine dokunulmasından hoşnut oluyor ve sarılma, öpme davranışları sergiliyordu.

Psikometrik değerlendirme: ÇODÖ skalası 37, ÇPDÖ skalası 32, DDÖ skalası 28 olarak değerlendirildi. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği'nde DE-14, HA-11 ve DS-3 olarak değerlendirildi. Halen 2 mg/gün olacak şekilde risperidon tedavisi alıyor ve bu dozda enürezisi kaybolmuş, sedasyonu olmuyor, ancak iştah artışı devam ediyordu.

Tedavi sonrası SPECT: Tedavi öncesine göre, özellikle sol hemisferde subkortikal yapıların (talamus ve bazal ganglionların) perfüzyonunun belirgin düzeldiği izleniyordu. Sol bazal ganglionda % 18 düzeyinde, sağ bazal ganglionda ise % 7 oranında perfüzyon artışı görüldü (Şekil: 2). Yine solda daha belirgin olarak medial temporal kortekste tedavi sonrası perfüzyonda düzelme belirlendi. Sol medial temporal kortekste perfüzyonda düzelme % 13, sağ medial temporal kortekste ise % 5 olarak belirlendi. Prefrontal bölge perfüzyonunda ise tedavi sonrası sağ hemisferde % 11 düzeyinde perfüzyonda düzelme görüldü.



Şekil 1: Olgu 2'nin tedavi öncesi bilateral bazal ganglion perfüzyonu



Şekil 2: Olgu 2'nin tedavi sonrası bilateral bazal ganglion perfüzyonu

OLGU 3:

Altı yaşında kız hasta, ailenin ilk çocuğu, kliniğimize anne ve babası tarafından iletişim güçlüğü, aşırı hareketlilik, dikkatini sürdürmemeye nedeniyle getirildi. Olgunun 5 yaşında hiperkinetik bir erkek kardeşi vardı. Bir yaşında ilk kelimelerini söylemeye başlayan olgu üç, 18 aylıkken iki kelimelik cümleler kurmaya başlamış. Üç yaşında geçirdiği ateşli

hastalık sonrasında konuşmamaya başlamış. Huzursuz, durmadan ağlayan bir bebekmiş. 18 aylıkken yürümeye başlayan hasta aşırı hareketlilik ve amaçsız davranışlar sergilemeye başlamış. Göz teması kurmuyor, anlamsız sesler çıkarıyor, kendi başına kalma eğilimi gösteriyor, kimseye gereksinimi yokmuş gibi davranıyormuş. Tuvaletini yapıp, gaitasını duvarlara sürüyormuş. Verilen yönergelere uymakta zorluk, anlama-kavramada yaşıtlarına göre gerilik ve kendi etrafında dönme gibi yineleyen davranışlar sergiliyormuş. Üç yıl önce başvurdıkları merkezde yaygın gelişimsel bozukluk tanısı ile özel eğitime yönlendirilmiş, farmakoterapiye gerek duyulmamış. Tuvalet eğitimini 3.5 yaşında özel eğitimde kazanmış. Şu anda aşırı hareketlilik, amaca yönelik olmayan davranışlar, anlamsız sesler çıkarma, kısa süreli göz teması kurma, yineleyen tarzda her yere dokunma, başkalarının ayağını koklama davranışı varmış. Söylenen kısa kelimeleri yineleyebiliyor, sadece “al-ver” kelimelerini anlamlı ve yerinde kullanabiliyormuş.

Tedavi Öncesi:

Klinik izlenim: Görüşme sırasında göz teması kurmaktan kaçındığı, çevresine ilgisizliği, komutlara uymadığı, aşırı hareketliliği, bütün nesnelere dokunmaya çalıştığı, anlamsız sesler çıkardığı gözlemlendi. Odanın içinde amaçsız, işlevsel olmayan davranışları oluyordu. Uyarılarla kolaylıkla dikkatinin dağıldığı, odadaki değişik nesneler ilgisini çekerken kendisinden başka kimse yokmuş gibi davrandığı, cansız nesnelerle aşırı ilgilenirken odadaki insanların ilgisini çekmediği görüldü. Görüşmede anne ve baba oldukça ilgili ve kaygılıydı. Babanın obsesif kişilik özellikleri sergilediği gözlemlendi. Görüşme boyunca birçok kez onaylatma, kontrol etme davranışları oldu.

Psikometrik değerlendirme: WISC-R değerlendirmesinde toplam zeka bölümü 49 olarak belirlendi. Diğer değerlendirme sonuçları ise ÇODÖ skalası 43.5 (ağır derecede otizm), ÇPDÖ skalası 57 ve DDÖ skalası 62 olarak değerlendirildi. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği'nde DE-3, HA-7, DS-0 olarak değerlendirildi. Öğretmen bilgi formunda birçok beceriyi yetişkin denetiminde yapabildiği, konuşma çalışmalarında azimli ve uyumlu olduğu, özellikle görsel algısının çok iyi olduğu, yap-bozlarla çok ilgili ve başarılı olduğu belirtilmiştir. İlaçsız dönemde SPECT çekimi yapıldı. Daha sonra kontrollerinde yararlanımına göre doz ayarlanmak üzere 0.5 mg/gün risperidon başlandı.

Tedavi öncesi SPECT: Çalışma sırasında attenuasyon ve hasta hareketine bağlı artefakt oluşması nedeniyle veriler (data) değerlendirilemedi.

Tedavi Sonrası:

Klinik izlem: Birinci hafta sonunda aile belirgin bir farklılık gözlemediklerini, biraz daha sakin olduğunu bildirdi. 2. hafta ilaç dozu 1mg/gün'e çıktı, ancak aşırı sedasyon nedeniyle bir hafta sonra 0.75 mg/gün'e düşüldü. 4. hafta kontrolünde öğretmen ve aile sınıfta uyumunun çok iyi olduğu, komutlara uyduğu, anlama-kavramada kısmen düzelme, öğrenmede kolaylık olduğunu bildirdi. Risperidon dozu 1.5 mg/gün'e çıktı ve 1 ay sonraki kontrolünde gelişmeler oldukça yüz güldürücüydü. Özel eğitim öğretmeni özellikle alıcı dil becerisinin arttığını bildirdi. Yönergeleri dinliyor ve söylenen cümleyi tam olarak yineleyebiliyordu. 12. haftadaki kontrolünde göz teması çok daha iyi, seslenildiğinde bakıyor, ilgileniyor, çevresiyle çok daha ilgili, basit karşılıklı konuşmaları sürdürebiliyordu. Hareketliliği kısmen azalmıştı, konuşulanları oturarak dinliyordu. İlişki kurma isteği belirgindi ve duygulanımındaki donukluğun azaldığı, anlamlı, uygun afektinin olduğu görüldü.

Psikometrik değerlendirme: ÇODÖ skalası 32.5 ÇPDÖ skalası 42 ve DDÖ skalası 39 olarak değerlendirildi. Kontrolde Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği alınamadı.

Tedavi sonrası SPECT: Klinik olarak belirgin düzelmenin izlendiği bu hastanın kontrol SPECT sonucu ile klinik değişimin ilişkisi olup olmadığı araştırılmadı.

OLGU 4:

Sekiz yaşında erkek hasta, 3.5 yıldır özel eğitime gidiyor. Babanın ikinci evliliğinden tek çocuğu. İlk evliliğinden 11 ve 16 yaşında iki ablası var. Büyük abla davranım bozukluğu, babanın kuzenini yaygın gelişimsel bozukluk tanısı almış. Kliniğimize annesi tarafından aşırı hareketlilik, uyum zorlukları, konuşma sorunları nedeniyle getirildi. Bu başvurudan 3 yıl önce yaygın gelişimsel bozukluk tanısı ile özel eğitime yönlendirilmişler. Aileye göre dil gelişiminde gecikme olmamasına karşın 2 yaşında bir enfeksiyondan sonra kimseyle ilgilenmeme, konuşmama, içine kapanma başlamış. Saatlerce yerdeki halının tüm ayrıntılarıyla ilgileniyor, çevresine karşı ilgisiz davranıyor ve göz teması kurmaktan kaçınıyor. Daha sonraki dönemlerde uzun süre suyla oynama, her yere dokunma davranışı, kitap sayfalarını sürekli çevirme, kağıtları küçük parçalara ayırma gibi yineleyen davranışları olmaya başlamış. Şu anda, amaca yönelik olmayan motor hareketler, şarkı ezberleme, kendi kendine şarkı söyleme, ancak karşılıklı konuşmaya girmeme, sadece zorunlu kaldığında isteğine yönelik kısa, basit kelimeleri kullanma, davranış ve isteklerinde ısrar, bunların dışında bakım verenlerle ilişkiye girmeme tarif ediyorlar.

Tedavi Öncesi:

Klinik izlenim: Görüşme sırasında göz teması kurmaktan kaçındığı, ilişki kurmadığı, sürekli odanın içinde amaçsızca dolaşp, nesnelere dokunduğu, kitabı eline alıp tek tek tüm sayfaları hızlıca çevirmeye çalıştığı gözlemlendi. Kendi kendine anlaşılması güç şarkı mırıldandığı ve nerede-kimlerle olduğu konusunda ilgisizliği gözlemlendi. Odanın içinde cansız nesnelerle ilgileniyor ve engellemeye çalışıldığında hırçınlaşıyordu.

Psikometrik değerlendirilme: Olgu WISC-R uygulamasını alamadı. ÇODÖ skalası 46 (ağır derecede otistik), ÇPDÖ skalası 67, DDÖ skalası 58 olarak değerlendirildi. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği'nde DE-19, HA-8 ve DS-1 olarak değerlendirildi. Öğretmen bilgi formunda, sözel iletişiminin olmadığı, isteklerini fiziksel temas kurarak anlattığı, dikkatini etkinliğe yönlendiremediği bildirildi. Okulda da yönergelerle uymuyor, yapmak istediğinde ısrarlı oluyor, engellemek istendiğinde saldırgan ve öfkeli davranışları oluyormuş. İlaçsız dönemde SPECT çekimi yapıldı. Daha sonra kontrollerinde yararlanımına göre doz ayarlamak üzere 0.25 mg/gün risperidon başlandı.

Tedavi öncesi SPECT: Hastanın özellikle bilateral medial temporal bölgelerde (sol % 78, sağ % 79) ve bilateral bazal ganglionlarda (sol % 78, sağ % 79) belirgin hipoperfüzyonu olduğu gözlemlendi. Yine her iki hemisferde prefrontal bölgelerde de (sol % 82, sağ % 81) hipoperfüzyon tespit edildi.

Tedavi Sonrası:

Klinik izlem: Birinci hafta kontrolünde yan etki bildirilmedi, ilaç dozu 0,5 mg/gün'e çıkıldı. Ancak yine de doz arttırılmadı. İkinci hafta sonunda anlamlı, işlevsel hareketlerde ve iletişim becerilerinde artma olduğu belirtildi. Hareketliliğinde azalma, derse ilgisinde artma gözlemlenmişler. 4. hafta sonunda yönergelerle uymada artma, ısrarlı davranışlarda azalma, masada ders çalışırken oturma süresinde artış olmuş. Ancak annenin uyarılarını dikkate almama, takıntılı ve yineleyen davranışlar değişmemiş. İlaç dozu 1 mg/gün'e çıkıldı. Anneye bağlanma davranışları artmış, sokakta anneden önce fırlayıp giden, anneyi umursamayan hasta annenin elini sıkıca tutuyormuş. Hareketliliğinde oldukça azalma olmuş. Utanmaları oluyormuş. Risperidon dozu 12. haftaya kadar en fazla 1.5 mg/gün olacak şekilde artırıldı. Yineleyen davranışlarında azalma, anlama-kavramada artış daha belirgindi. Ancak anne bu dönemde nedensiz ağlamaları başladığını bildirdi.

Psikometrik değerlendirilme: ÇODÖ puanı 31.5, ÇPDÖ puanı 36, DDÖ puanı 23 olarak değerlendirildi. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği'nde DE-11, HA-13 ve DS-2

olarak değerlendirildi. Öğretmen bilgi formunda, genel olarak söz dinlediği, ilgi beklediği, ödül karşısında verilen ödevi yerine getirmede aceleci olsa da çaba harcadığı bildirdi. Sınıf içinde çok hareketli ve dikkati dağınık olduğu için tahtaya harf yazarken sık sık sınıf içinde dolaşıp geri gelerek tamamladığı belirtildi. Ceza karşısında öfkelenmeleri ve uyumsuzluğu oluyormuş. Ancak cana yakın davranışları da oluyormuş, bazen öğretmene sarılıp, öpüyormuş. Halen günde 1.5 mg/gün risperidon kullanan hastanın 12. haftanın sonunda kontrol SPECT'i çekildi.

Tedavi sonrası SPECT: Tedavi öncesine göre sağda daha belirgin olmak üzere her iki prefrontal bölge perfüzyonunda düzelme gözlemlendi. Sağ hemisfer prefrontal bölgedeki perfüzyon düzelmesi % 14, sol prefrontal kortekste ise % 9 olarak saptandı. Tedavi öncesinde zaten normal düzeylerde perfüzyon olarak değerlendirilen sol frontal bölgede (% 96) tedavi öncesine göre % 10, sağ frontal bölgede (% 97) ise % 8, sağ parietal bölgede (% 92) de % 16 düzeyinde perfüzyonda artış belirlendi.

OLGU 5:

Oniki yaşında erkek hasta, 13 yaşında sağlıklı bir ağabeyi var. Kliniğimize annesi tarafından aşırı hareketlilik, uyum zorlukları, dikkat dağınıklığı nedeniyle getirildi. Altı yıl önce yaygın gelişimsel bozukluk tanısı ile özel eğitime yönlendirilmiş. Dil gelişiminde ve kaba motor gelişiminde gecikme olmamış, ancak konuşurken göz teması kurmama, karşılıklı konuşmayı başlatma ve sürdürmede zorluk, konuşulanları aldırma ısrarla kendi söylemek istediklerini söyleme, tek düze, bazen aşırı kısık sesle, bazen de çok yüksek bir tonda konuşma varmış. Şu anda yineleyen davranışlar, her yere dokunma isteği, duvara vurma, sürekli gazete karıştırma, söylenenleri yineleme (aynı soruyu ve yanıtı defalarca yineleme), aşırı hareketlilik, verilen yönergelere uymada zorlanma bulunmaktaymış.

Tedavi öncesi:

Klinik izlenim: Olgu görüşme süresince yerde oturup gazete okudu. Görüşmecisiyle iletişime girmiyor, ismi söylenildiğinde duymuyor gibi davranıyordu. Zaman zaman annesine gazete ile ilgili birşeyler söylüyor ve sonra gazeteyi karıştırmayı sürdürüyordu. Bir süre sonra masayı karıştırmaya, herşeye dokunmaya başladı. Annenin uyarma amaçlı verdiği komutları yineliyor (ekolali), ancak anlıyarak komuta uymaya çalışıyordu. Kısa süreli göz teması kuruyor, konuşurken sözcükleri net olarak çıkartamıyordu. Olgunun yapılan nörolojik muayenesi normaldi, 10 aylıktan febril konvüzyon, bunu izleyen günde 9-10 kez petit mal

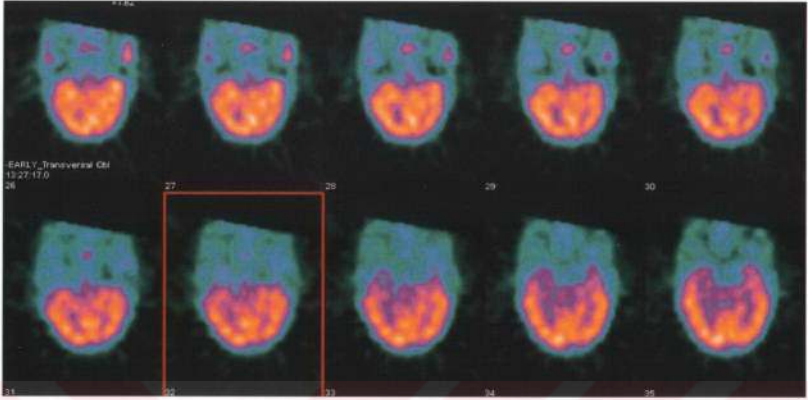
epilepsisi olmuş. Beş yaşında 2 kez grand mal epilepsi öyküsü var ve son bir yıldır hiç nöbeti olmamış.

Psikometrik değerlendirme: WISC-R uygulamasını alamadı. ÇODÖ puanı 36.5 (hafif derecede otistik), ÇPDÖ puanı 27, DDÖ puanı 27 olarak değerlendirildi. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği'nde DE-15, HA-9 ve DS-1 olarak değerlendirildi. Öğretmen bilgi formunda, göz teması kurması zayıf, dikkatini etkinliğe yönlendirememe, ince motor hareketleri zayıf olarak tanımlandı. Engellemelerde uyumsuz davranışlarında artma oluyormuş. İlaç tedavisi öncesinde SPECT çekimi yapıldı. Daha sonra kontrollerinde yararlanımına göre doz ayarlamak üzere 0.5 mg/gün olacak şekilde risperidon tedavisi başlandı.

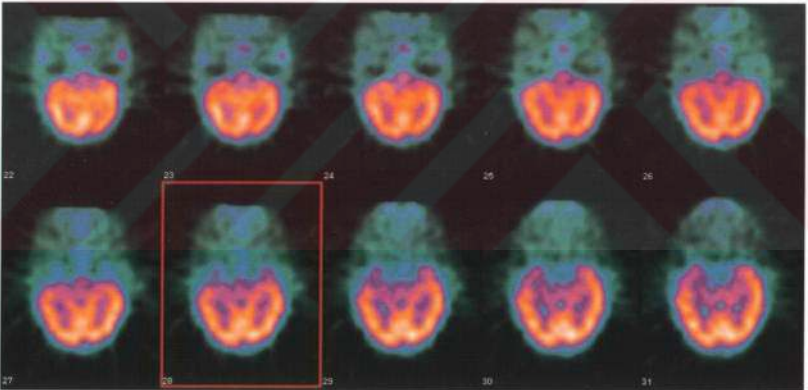
Tedavi öncesi SPECT: Her iki hemisfer prefrontal bölgede perfüzyon anomalisi izlenmedi. Bilateral medial temporal bölgelerde (sol % 64, sağ % 61) belirgin hipoperfüzyon izlendi (Şekil: 3). Yine bilateral bazal ganglionlarda da (sol % 80, sağ % 82) kısmi hipoperfüzyon belirlendi.

Tedavi sonrası:

Klinik izlem: İlk hafta 0.5 mg/gün risperidon tedavisi başlanan hastada yan etki gözlenmedi. İlaç tedavisine 2. hafta da aynı dozda devam edilen hastanın kontrolünde okula uyumunun daha iyi olduğu ve daha sakin olduğu aile tarafından bildirildi. 4. hafta kontrolünde 1mg/gün risperidon kullanan hastada yönergelere uyum, dikkat süresinde artış, arkadaş ilişkilerinde kısmen beceri artışı bildirildi. Ancak bunun yanında aile yüksek tonda konuşma, basmakalıp davranışlarda ve takıntılarda (duvarı tıklama ve her yere dokunma isteğinde) artış olduğunu bildirdi. Bunun üzerine doz artışı yapılmadan izlem sürdürüldü. Sekizinci haftada yapılan kontrolde hafif iştah artışı, bağımsız hareket etme isteğinde artış, aniden fırlayarak yaptığı hareketlerde bazen tehlikeli durumlar yaratma olmuş. Hızlı duygusal değişimler oluyormuş. Doz tekrar 0.5 mg/gün'e düşüldü. Onikinci hafta sonunda bu istenmeyen etkiler doz azaltımıyla kaybolmuştu. Ancak anne bir kez sıçrama tarzında epileptik nöbeti olduğunu bildirdi. EEG sonucunda sol hemisfer fronto-sentro-tempora-parieto-okspital ve sağ hemisferde fronto-sentro-pariyetal bölgede epileptik bozukluk varlığı görüldü. Risperidon dozu azaltılarak kesildi ve nöroloji konsültasyonu istendi. Şu anda antiepileptiklerin dışında nörolojiye danışılarak, dikkat eksikliği, hiperaktivite nedeniyle 5 mg/gün dozunda metilfenidat başlandı.



Şekil 3: Olgu 5'in risperidon tedavisi öncesi amigdala-hipokampal bölgenin perfüzyonu



Şekil 4: Olgu 5'in risperidon tedavisi sonrası amigdala-hipokampal bölgenin perfüzyonu

Psikometrik değerlendirme: ÇODÖ skalası 30, ÇPDÖ skalası 23, DDÖ skalası 19 olarak değerlendirildi. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği'nde DE-17, HA-12 ve DS-6 olarak değerlendirildi.

Tedavi sonrası SPECT: Tedavi öncesine göre, özellikle sol medial temporal bölge perfüzyonunda daha belirgin düzelme (% 10 artış) gözlemlendi. Tedavi öncesi perfüzyonu ileri

derecede bozukluk gösteren sağ medial temporal bölgede ise tedavi sonrası perfüzyonunda belirgin bir değişiklik olmadı (Şekil: 4). EEG’de sağ temporal korteksten kaynaklanan epilepsi odağının olması, tedavi sonrasında ise perfüzyonda hiç değişim olmaması, interiktal epilepsi odağı görünümüyle uyumlu olarak hipoperfüzyon belirlenmesi nedeniyle bu bölgenin olası epilepsi odağı olabileceğini düşündürdü. Bilateral pariyetal bölge perfüzyonunda ise kısmi düzelme olduğu belirlendi. Sol pariyetal bölgede % 5, Sağ pariyetal bölgede % 7 düzeyinde tedavi öncesine göre perfüzyonda düzelme belirlendi.

OLGU 6:

Oniki yaşında kız hasta, tek yumurta ikizleri ve kız kardeşi de otizm tanısı ile izleniyor. Yurt dışındayken yaygın gelişimsel bozukluk tanısı konan olgunun klinik semptomları kardeşinden daha önce başlamış. Bir yaşında tek kelimeler söyleme, şarkı sözlerini yineleme, sayı sayabilme becerileri varken 3 yaşında orta kulak enfeksiyonu sonrasında iletişimde azalma, odasına kapanma, konuşmama başlamış. Yineleyen davranışları, öne-arkaya sallanma, kendi etrafında dönme, suyla oynama, geceleri sık uyanma, ellerini amaçsız hareket ettirme ve bu sırada gözüyle izleme, göz teması kurmama oluyormuş. El becerileri özellikle ince motor hareketlerde yetersizmiş, düğme ilikleme, ayakkabı bağlama, giyinme gibi davranışları tek başına yapamıyormuş. Kliniğimize annesi ve babası tarafından ikiz kardeşiyle birlikte kendine zarar verici davranışları ve özel eğitimde uyum zorlukları nedeniyle getirilmişti.

Tedavi öncesi:

Klinik izlenim: Görüşme sırasında amaçsız hareketler, dönen sandalyeye oturarak kendi etrafında dönme davranışı, durduk yere çılgık atma, göz teması kuramama ve sürdürmememe, eliyle yineleyici kıvrılma hareketleri ve bu esnada elini dikkatle izleme, heyecanlanıp el çırpma, görüşmeciyile iletişime girmeme gözlemlendi. Annenin komutlarına kısmen uyum sağlıyor, etrafındakileri umursamaz görünüyordu. Aşırı hareketliydi ve kızınca kafasını duvara vuruyordu. Anne evde de bunu sık sık yaptığını belirtti.

Psikometrik değerlendirme: Olgusu WISC-R uygulamasını alamadı. ÇODÖ skalası 51.5 (ağır derecede otistik), ÇPDÖ skalası 73, DDÖ skalası 73 olarak değerlendirildi. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği’nde DE-22, HA-15 ve DS-3 olarak değerlendirildi. Öğretmen bilgi formunda, göz teması kuramama, dikkatini etkinliğe yönlendiremememe, yineleyici davranışlar ve çılgık atmaları, çalışmalarda işbirliğine girmeme, ikiz kardeşi tarafından yönlendirilme tanımlanıyor. Anlamsız heceler çıkarıyor ve sinirlendiğinde kendine

zarar verici davranışları oluyormuş. Olguya daha sonra kontrollerinde yararlanımına göre doz ayarlamak üzere 0.5 mg/gün olacak şekilde risperidon tedavisi başlandı.

Tedavi öncesi SPECT: Her iki hemisferde medial temporal kortekste (sol % 61, sağ % 62) daha belirgin olmak üzere bilateral prefrontal (sol % 80, sağ % 84), sol frontal (% 78), kısmen sağ frontal (% 87), bilateral pariyetal (sol % 75, sağ % 77) kortekslerde ve bilateral bazal ganglionlarda (sol % 70, sağ % 72) olmak üzere yaygın hipoperfüzyon alanları tespit edildi.

Tedavi sonrası:

Klinik izlem: Birinci hafta sonundaki kontrolünde yan etki olmadı, ilaç tedavisine aynı dozla devam edildi. İkinci hafta ilaç dozu 1 mg/gün'e çıkıldı. Kontrolde uykuda düzensizlik devam ediyordu. Doz artışı ilk birkaç gün sedasyona neden olmuş, ancak sonra düzelmmişti. Doz artımında ilk 3 gün nedensiz uzun süreli ağlamaları olmuş. Dördüncü hafta ilaç dozu 2 mg/gün'e çıkıldığında uyarılara daha çok uyma, çevreye ilgisinde artma, göz temasında artma, kendine zarar verici ve olduğu yerde zıplama davranışlarında tamamen kaybolma, ilişki kurma çabası, istediği şeyi davranışlarıyla anlatmaya çalışma, gece uyandığında annenin yanına gidip öpme ve sürekli temas etme isteği ailenin fark ettiği değişimlerdi. Öğretmeni sınıf içi uyumu ve derse olan ilgisinden hoşnutlukla bahsediyormuş. Hastanın ilaç tedavisinden yararlanması nedeniyle ilaç dozu 8. haftada 2.5 mg/gün'e çıkılarak izlem sürdürüldü. Ancak hastada doz artışının başlangıcında, gündüzleri damla şeklinde idrar kaçırma, iştahta artma, kilo alma nedeniyle ilaç dozu yeniden 2 mg/gün'e düşüldü.

Psikometrik değerlendirilme: ÇODÖ puanı 39, ÇPDÖ puanı 55, DDÖ puanı 46 olarak değerlendirildi. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği'nde DE-16, HA-13 ve DS-3 olarak değerlendirildi. SPECT çekiminden sonraki kontrollerinde anne ve baba çocuklarının başlangıca göre çok yol aldığını, ne istediğini anlayabildiklerini, sıcak-sevgi dolu davranışları olduğunu, "annem", "cicim", "babam" gibi kelimelerle birinci tekil şahısı kullanarak konuştuğunu belirttiler.

Tedavi sonrası SPECT: Tedavi öncesine göre, her iki hemisfer prefrontal ve sol frontal bölgelerde daha belirgin olmak üzere bilateral frontal kortekste perfüzyonda düzelme görüldü. Sol prefrontalde % 16, sağ prefrontalde % 14, sol frontal kortekste % 15 ve sağ frontal kortekste % 10 düzeyinde perfüzyonda düzelme belirlendi. Her iki medial temporal bölge perfüzyonunda da tedavi sonrası artış izleniyordu (% 15). Bu alanlardaki düzelmeye oranla daha az belirgin olmakla birlikte sağ pariyetal bölgede % 10 perfüzyon düzeyinde değişim

görüldü. Bazal ganglionlarda ise sağ hemisferde daha belirgin olmak üzere (sağ % 14, sol % 10) perfüzyon artışı belirlendi.

OLGU 7:

Oniki yaşında kız hasta, tek yumurta ikizleri. Araştırmadaki 6. deneğin ikiz kardeşi olan olgunun klinik semptomları kardeşine göre daha geç başlamış. Söylenenleri anlama, karşılıklı konuşmaya girme kardeşine kıyasla daha iyi olduğundan aile çok uzun süre hastalığı fark etmemiş. Üç yaşında yineleyen davranışlar, konuşmayı iletişim aracı olarak kullanmada azalma, göz temasında azalma farketmişler. Kardeşine göre daha baskın; onu hırpalıyor, istediğini yaptırıyormuş. Anne ve babayla ilişkiye girme isteği olmasına karşın tuhaf bir tarzda ilişki kuruyormuş. Kendinden 3. tekil şahıs olarak bahsediyormuş. Aynada sürekli kendini izleme ve bu sırada zıplama, öne-arkaya sallanma, kendi etrafında dönme, suyla oynama, ellerini amaçsız hareket ettirme ve gözleriyle bu davranışını izleme, göz teması kuramama başlamış. Kardeşinde olduğu gibi el becerileri özellikle ince motor hareketlerde yetersizmiş, düğme ilikleme, ayakkabı bağlama, giyinme gibi davranışları tek başına yapamıyormuş. Uyku bozukluğu oluyormuş; uykuya dalmada zorluk ve uykuda bölünme tarif ediyorlar.

Tedavi öncesi:

Klinik izlenim: Görüşme sırasında amaçsız hareketler, dönen sandalyeye oturarak kendi etrafında dönme davranışı, çılgılık atma, muayene odasındaki lavaboda suyla oynama ve aynada kendini izleme davranışları gözlemlendi. Göz teması kardeşine göre daha iyiydi ve uyaranlara yanıt veriyordu. Çevresiyle daha ilgiliydi ve adı söylendiğinde dinliyordu. Annenin komutlarına kısmen uyum sağlıyor, anne konuşulanlara tepki vermemesi için başka birinden bahsediyor gibi belirtilerini anlatırken, olgu konuşulanları göz teması az kurmasına karşın dikkatle izliyordu.

Psikometrik değerlendirme: WISC-R uygulamasını alamadı. ÇODÖ puanı 46.5 (ağır derecede otistik), ÇPDÖ puanı 55, DDÖ puanı 50 olarak değerlendirildi. Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği'nde DE-16, HA-14 ve DS-6 olarak değerlendirildi. Öğretmen bilgi formunda, yap-bozlara meraklı, göz kontağı sınırlı, dikkatini etkinliğe yönlendirse de sürdürmede zorlanma, engellenmeye tahammülsüzlük, böylesi durumlarda saldırgan tutumlar ve lider özellikleri sergilediği belirtildi. İlaçsız dönemde SPECT çekimi yapıldı. Kontrollerinde yararlanımına göre doz ayarlamak üzere 0.5 mg/gün olacak şekilde risperidon tedavisi başlandı.

Tedavi öncesi SPECT: Sol hemisferde prefrontal bölgede (% 84) hafif düzeyde hipoperfüzyon görüldü. Hastanın sağ prefrontal (% 89) ve sol frontal kortekste (% 87) minimal düzeyde perfüzyonda azalma tespit edildi. Her iki medial temporal bölgede (sol % 79, sağ % 78) daha belirgin hipoperfüzyon belirlendi. Sol pariyetal kortekste daha fazla olmak üzere bilateral (sol % 80, sağ % 86) perfüzyon düzeyinde azalma tespit edildi.

Tedavi sonrası:

Klinik izlem: Birinci hafta kontrolünde ilaca bağlı herhangi bir yan etki olmadı. 2. hafta anne daha sakin olduğunu ilk ilacı aldığı birkaç saat içinde uyku hali olduğunu belirtti. Birkaç kez nedensiz ağlaması olmuştu. İlaç dozu 1 mg/gün iken 4. hafta kontrolünde sinirlenince kendine vurma davranışı kalmamıştı, olduğu yerde zıplama devam ediyordu, gece uykusu düzene girmişti. Sekizinci hafta 2 mg/gün risperidon kullanıldığında iştahta belirgin artma oldu. Onikinci hafta sonunda kontrole geldiklerinde olgunun okulda uyumu çok iyiydi. İsteklerini sözel olarak ve davranışlarıyla belli ediyormuş. Konuşmada tek kelimelerle isteklerini ifade etmeye çalışıyormuş. Halen 1.5 mg/gün dozunda risperidon kullanıyor.

Psikometrik değerlendirme: ÇODÖ puanı 36.5, ÇPDÖ puanı 45, DDÖ puanı 36 olarak değerlendirildi. CÖDÖ’nde DE-9, HA-7 ve DS-2 olarak değerlendirildi. Öğretmen bilgi formunda, uyumlu, çalışmalarda işbirliği yapıyor, kardeşini yönlendiriyor, resim çizme ve yap bozlarla uzun süre dikkatini vererek uğraşabiliyor, öğrenme çabası çok fazla, engellenmelerde halen öfkelenabiliyor, ancak toleransı oldukça artmış.

Tedavi sonrası SPECT: Tedavi öncesine göre; her iki prefrontal bölgede solda (% 10) daha belirgin olmak üzere kısmi perfüzyon düzelmesi izleniyordu. Tedavi öncesi normale yakın perfüzyonu olan sağ prefrontal bölgede ise tedavi öncesine göre % 8 düzeyinde perfüzyon artışı olduğu belirlendi. Tedavi öncesinde de kanlanması normale yakın olan sol frontal kortekste % 8 perfüzyon artışı belirlendi. Tedavi sonrası bilateral medial temporal bölge perfüzyonunda belirgin değişiklik gözlenmedi. Sol pariyetal bölgede % 7 düzeyinde perfüzyon artışı olurken sağda tedavi öncesine göre perfüzyonda değişiklik belirlenmedi.

Tablo 3: Olguların tedavi öncesi ve sonrası beden ağırlığı ve psikometrik değerlendirme sonuçları:

Olgu	Tedavi Öncesi				Tedavi Sonrası				CÖDÖ		Ağırlık kg	
	DSM-ÖS	ÇODÖ	ÇPDÖ	DDÖ	DSM-ÖS	ÇODÖ	ÇPDÖ	DDÖ	TÖ	TS	TÖ	TS
1.	6	36.00	55	76	3	23.50	14	19	40	33	25	32
2.	11	49.00	56	64	10	37.50	32	28	35	28	30	42
3.	8	43.50	57	62	6	32.50	42	39	10	—	19	21
4.	8	46.00	67	58	7	31.50	36	23	28	26	20	22
5.	7	36.50	27	27	7	30.00	23	19	25	35	47	56
6.	12	51.50	73	73	10	39.00	55	46	40	32	30	55
7.	10	46.50	55	50	9	36.50	45	36	36	18	30	55

DSM-ÖS: DSM-IV otistik bozukluk ölçüt sayısı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition)

ÇODÖ: Çocuk Otizm Değerlendirme Ölçeği

ÇPDÖ: Çocuklar için Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (Children's Psychiatric Rating Scale)

DDÖ: Davranış Değerlendirme Ölçeği (The Behavioral Summarized Evaluation)

CÖDÖ: Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

Tablo 4: İlaça bağlı yan etki profili:

	Olgu1		Olgu2		Olgu3		Olgu4		Olgu5		Olgu6		Olgu7	
İlaç yan etkisi	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS
İştahsızlık	0	0	0	0	2	0	3	0	0	0	0	0	0	0
Kilo artışı	0	2	1	3	0	1	0	1	0	2	1	3	1	3
Ağız kuruluğu	0	1	0	1	0	0	0	2	0	2	0	2	0	2
Bulantı	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kusma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Huzursuzluk hissi	0	0	3	1	1	0	2	1	1	2	3	1	2	1
Deri döküntüsü	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sersemlik	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0
Baş ağrısı	1	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Uykusuzluk	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	2	1
Uyku hali	0	2	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Diğer	0	0	0	1	0	1	0	0	0	3	0	1	0	0

Hiç yok: 0 biraz: 1 belirgin: 2 şiddetli: 3, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

Diğer: Olgu 5 de belirgin hareketlenme ve impulsif davranışlar görüldü.

Olgu 2, 3 ve 6'da diurnal enürezis oldu, doz azaltılmasıyla düzeldi.

Hastaların tedavi öncesi SPECT değerlendirilmesinde her iki hemisferde prefrontal korteks, frontal korteks, parietal korteks, medial temporal korteks ve bazal ganglionlar olmak üzere 5 bölgede (toplam 30 kortikal ilgi alanında) çalışıldı. Tedavi öncesi sağ ve sol hemisfer hipoperfüzyonu karşılaştırıldığında iki hemisfer arasında fark bulunmadı. Hastalarda serebellar perfüzyon incelendiğinde indeksleri korteks/serebellum perfüzyon oranları (PI) ile

belirlenerek % 90'nın altında olan değerler anormal kabul edildi. Etik olarak normal olgulara bu yaş grubunda SPECT incelemesi yapılamadığı için kontrol verileri olarak literatürde yayınlanan değerler kabul edildi ve % 90 sınır olarak belirlendi (80) (Tablo: 5-6).

Tablo 5: Tedavi öncesi ve sonrası bölgelere göre SPECT değerlendirme sonuçları, herbir bölgenin serebelluma oranı (% olarak):

	Prefrontal		Frontal		Pariyetal		Temporal		Bazal ganglion	
Olgular	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ
Olgu 1 T.Ö.	0,83 *	0,81 *	0,90	0,90	0,93	0,95	0,66 *	0,68 *	0,98	0,96
T.S.	0,93	0,91	0,90	1,00	0,95	0,98	0,77 *	0,68 *	0,98	0,94
Olgu 2 T.Ö.	0,75 *	0,70 *	0,98	0,99	0,95	0,97	0,75 *	0,76 *	0,85 *	0,90
T.S.	0,78 *	0,78 *	0,98	0,98	0,90	0,93	0,85 *	0,80 *	1,00	0,96
Olgu 3 T.Ö.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T.S.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu 4 T.Ö.	0,82 *	0,81 *	0,96	0,97	0,90	0,92	0,78 *	0,79 *	0,78 *	0,79 *
T.S.	0,89 *	0,92	1,06	1,05	0,92	1,07	0,75 *	0,80 *	0,82 *	0,83 *
Olgu 5 T.Ö.	0,90	0,90	0,93	0,93	0,88 *	0,87 *	0,64 *	0,61 *	0,80 *	0,82 *
T.S.	0,93	0,90	0,94	0,93	0,92	0,93	0,71 *	0,61 *	0,75 *	0,78 *
Olgu 6 T.Ö.	0,80 *	0,84 *	0,78 *	0,87 *	0,75 *	0,77 *	0,61 *	0,62 *	0,70 *	0,72 *
T.S.	0,93	0,96	0,90	0,96	0,76 *	0,85 *	0,70 *	0,71 *	0,77 *	0,82 *
Olgu 7 T.Ö.	0,84 *	0,89 *	0,87 *	0,90	0,80 *	0,86 *	0,79 *	0,78 *	-	-
T.S.	0,92	0,96	0,94	0,93	0,86 *	0,87 *	0,77 *	0,76 *	-	-

T.Ö: İlaç tedavisi öncesi SPECT çekimi, T.S: İlaç tedavisi sonrası 12. haftadaki SPECT çekimi

Temporal: Medial temporal bölge (amigdala-hipokampal bölge).

*: Beklenen normal kanlama düzeyinin altındaki bölgeler (% 90'nın altı değerler)

Tablo 6: Tedavi öncesine göre tedavi sonrası beyin kanlanmasındaki değişimler (% olarak)*:

	Prefrontal		Frontal		Pariyetal		Temporal		Bazal ganglion	
Olgular	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ
Olgu 1	0,12	0,12	0,00	0,11	0,02	0,03	0,17	0,00	0,00	-0,02
Olgu 2	0,04	0,11	0,00	-0,01	-0,05	-0,04	0,13	0,05	0,18	0,07
Olgu 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu 4	0,09	0,14	0,10	0,08	0,02	0,16	-0,04	0,01	0,05	0,05
Olgu 5	0,03	0,00	0,01	0,00	0,05	0,07	0,11	0,00	-0,06	-0,05
Olgu 6	0,16	0,14	0,15	0,10	0,01	0,10	0,15	0,15	0,10	0,14
Olgu 7	0,10	0,08	0,08	0,03	0,07	0,01	-0,03	-0,03	-	-

*: % değişim hesaplamada formülasyon = [(tedavi sonrası SPECT PI — tedavi öncesi SPECT PI) / tedavi sonrası SPECT PI] X 100

PI: Beyin perfüzyon indeksi

İstatistiksel Değerlendirme:

Laboratuvar Değerlendirmelerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası karşılaştırılması (Tablo: 7-8): KCFT, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri, CPK düzeyi, total kolesterol, kan folik asit ve vitamin B12 düzeyinde tedavi öncesine göre fark görülmedi. Hastaların risperidon tedavisi sonrası beden ağırlıklarında belirgin artış oluğu tespit edildi ($p < 0.05$).

Tablo 7: Tedavisi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması:

Laboratuvar	median (% 25 - 75)		p değeri
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
KCFT	2 (2 -2)	2 (2 -2)	0.32
CBC	2 (2 -2)	2 (2 -2)	0.32
TFT	2 (2 -2)	2 (2 -2)	0.32

KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testleri

CBC: Tam Kan Değerleri

TFT: Tiroid Fonksiyon Testleri

1: Artış 2: Normal 3: Azalma

Tablo 8: Tedavisi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerlerinde ve vücut ağırlığındaki değişimin ortalama ve standart sapmaları (ort $\pm$ SD (min - max)):

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p değeri
Kilo	28.7 $\pm$ 9.3 (19 – 47)	40.4 $\pm$ 15.6 (21 – 56)	0.02 *
CPK	103 $\pm$ 48.2 (42 – 165)	109.2 $\pm$ 45.9 (42– 158)	0.70
Total Kolesterol	146.9 $\pm$ 29.9(99 –181)	163.3 $\pm$ 10.7(151–180)	0.45
Folik Asit	9.6 $\pm$ 1.7 (6.6 – 11.9)	9 $\pm$ 2.6 (6.4 – 2.6)	0.97
Vitamin B12	533 $\pm$ 284.9(295–947)	377.8 $\pm$ 179.5(166.1–595)	0.28

CPK : Kreatin fosfokinaz

*: $p < 0.05$

Risperidon Tedavi Sonrası Yan Etkilerin Değerlendirilmesi (Tablo: 9): Yan etki profiline bakıldığı zaman tedavi sonrası görülen kilo değişimi, ağız kuruluğu ve sersemlik hissi anlamlı düzeyde bulundu ($p < 0,05$), bulantı, kusma, huzursuzluk, cilt döküntüsü, baş ağrısı, uykusuzluk, uyku hali ve bunların dışında ortaya çıkan yan etkiler anlamlı bulunmadı.

Tablo 9: İlaça bağlı yan etki profilinin değerlendirilmesi:

Yan Etki	median (% 25 – 75)		p değeri
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
İştahsızlık	0 (0 -2)	0 (0 -0)	0.18
Kilo artışı	0 (0 -1)	2 (1 -3)	0.01 *
Ağız kuruluğu	0 (0 -0)	2 (1 -2)	0.02 *
Bulantı	0 (0 -0)	0 (0 -0)	1.00
Kusma	0 (0 -0)	0 (0 -0)	1.00
Huzursuzluk hissi	2 (1 -3)	1 (0 -1)	0.08
Deri döküntüsü	0 (0 -0)	0 (0 -0)	1.00
Sersemlik	0 (0 -0)	1 (0 -1)	0.03 *
Baş ağrısı	0 (0 -1)	0 (0 -0)	0.66
Uykusuzluk	0 (0 -2)	0 (0 -0)	0.10
Uyku hali	0 (0 -0)	0 (0 -1)	0.08
Diğer	0 (0 -0)	1 (0 -1)	0.06

Hiç yok:0 biraz:1 belirgin:2 şiddetli:3

*: $p < 0.05$

Tedavi başlangıcında ve 12 hafta sonra verilen psikometrik testlerin karşılaştırılması (Tablo:10): Risperidon tedavisine bağlı DSM-IV tanı ölçütleri, ÇODÖ, ÇPDÖ, DDÖ ve Conners'in dikkat eksikliği alt testi değerlerinde anlamlı fark görüldü ($p < 0.05$). Ancak klinik açıdan düzelme olduğunun düşünülmesine karşın Conners'in hiperaktiviteye ilişkin alt testinde tedavi sonrası değerlerinin, tedavi öncesi değerlerden farklı olmadığı belirlendi.

Tablo 10: Tedavi başlangıcında ve 12 hafta sonra verilen psikometrik testlerin puanlarının ortalama ve standart sapmaları:

Ölçekler	Ort $\pm$ SD (min - max)		p değeri
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
DSM-IV	8.9 $\pm$ 2.2 (6 -12)	7.3 $\pm$ 2.4 (3 -10)	0.01 *
ÇODÖ	44.1 $\pm$ 5.9 (36 -51)	32.9 $\pm$ 5.3 (23.5 -39)	0.00 *
ÇPDÖ	54.1 $\pm$ 15.1 (27 -73)	32.9 $\pm$ 5.3 (23.5 -39)	0.02 *
DDÖ	58.6 $\pm$ 16.5 (27 -76)	30 $\pm$ 10.6 (19 -46)	0.00 *
Conners-DE	15.9 $\pm$ 6.1 (3 -22)	13.7 $\pm$ 3.1(6 -9)	0.03 *
Conners-HA	10.9 $\pm$ 3.1 (7 -15)	11 $\pm$ 2.3 (7 -13)	0.78

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, ÇODÖ: Çocuk Otizm Değerlendirme Ölçeği, ÇPDÖ: Çocuklar için Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği, DDÖ: Davranış Değerlendirme Ölçeği, Conners-DE: Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği, dikkat eksikliği alt testi değerleri, Conners-HA: Hiperaktivite alt testi değerleri

*: $p < 0.05$

Risperidon tedavisi başlangıcında uygulanan psikometrik değerlendirme testlerinde tedavi sonrası değişimin testlerin maddeleri açısından değerlendirme sonuçları (Tablo: 11-12-13): ÇODÖ’de insanlarla ilişki, duygusal tepkiler, beden kullanımı, nesne kullanımı, değişikliğe uyum, tatma, koklama, dokunma tepkisi, korku ya da sinirlilik, sözel ve sözel olmayan iletişim ve etkinlik düzeyinde tedavi sonrasına göre değişim istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Diğer maddelerde tedavi sonrası fark görülmedi. DDÖ’de ise; zayıf sosyal etkileşim, normal dışı göz iletişimi, ses ve kelimelerle iletişim kurmaya çalışmama, uygun yüz ifadesi ve jestlerin olmayışı, nesnelerle alışılmadık ilişki, engellenmeye ve değişikliğe direnç, ajitasyon, huzursuzluk, dikkat dağınıklığı ve işitsel uyarılara garip tepkiler tedavi sonrası değişim gösteren belirtilerdi ($p < 0.05$). ÇPDÖ’ye göre ise olguların klinik görünümünde; yetersiz ve anlamı olmayan konuşma, aşırı hareketlilik, nesnelerle anormal ilişki, içine kapanıklık, kızgın duygulanım, kendiliğinden etkileşime girmeme ve konuşmada sapmalar risperidon tedavisine iyi yanıt veren alanlar olarak belirlendi ($p < 0.05$).

Tablo 11: Risperidon tedavisi başlangıcında uygulanan ÇODÖ’de tedavi sonrası anlamlı değişim gösteren belirtilerin dağılımı:

Klinik Görünüm	Median (% 25 - 75)		p değeri
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
İnsanlarla ilişki	3.5(3,5–3.5)	2.5(1,5 –2,5)	0.016
Duygusal tepkiler	2.5(2,5–3.5)	2 (2 – 2.5)	0.041
Beden kullanımı	3,5(2,5–3.5)	2 (1,5–2.5)	0.017
Nesne kullanımı	3 (3 – 3.5)	2.5 (2 – 2.5)	0.026
Değişikliğe uyum	2 (2 – 3)	1.5 (1 – 2)	0.016
Huzursuzluk hissi	2.5 (2 – 3)	1.5 (1 – 2)	0.016
Duyusal tepkiler	2.5 (2 – 3)	2 (1.5 – 2)	0.024
Korku , sinirlilik	3.5 (3.5 – 4)	2.5 (2 – 3)	0.026
Sözel iletişim	4 (2.5 – 4)	2 (2 – 2.5)	0.026
Sözel olmayan iletişim	3.5 (3– 3.5)	2.5 (2 – 3)	0.026
Etkinlik düzeyi	3.5(2,5–3.5)	2 (2 – 3)	0.026

1: Normal sınırlarda 4: Çok anormal (Yarım derecelik puanlama)

Tablo 12: Risperidon tedavisi başlangıcında uygulanan DDÖ’de tedavi sonrası anlamlı değişim gösteren belirtilerin dağılımı:

Klinik Görünüm	median (% 25 - 75)		p değeri
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Sosyal etkileşim	3 (2 – 4)	2 (1 – 3)	0.014
Göz iletişimi	3 (2 – 3)	1 (0 – 2)	0.026
İletişim çabası	4 (1 – 4)	1 (0 – 3)	0.026
Uygun mimik	3 (2 – 4)	1 (0 – 2)	0.016
Nesne kullanımı	3 (2 – 4)	1 (0 – 2)	0.017
Değişikliğe direnç	2 (2 – 3)	1 (0 – 2)	0.039
Ajitasyon	3 (1 – 3)	1 (1 – 1)	0.039
Dikkat dağınıklığı	4 (4 – 4)	2 (1 – 2)	0.017
Uyarılara tepki	2 (1 – 4)	0 (0 – 2)	0.026

0: Hiçbir zaman 1: Bazen 2: Sık sık 3: Çok sık 4: Her zaman

Tablo 13: Risperidon tedavisi başlangıcında uygulanan ÇPDÖ’de tedavi sonrası anlamlı değişim gösteren belirtilerin dağılımı:

Klinik Görünüm	Median (% 25 - 75)		p değeri
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Anlamsız konuşma	5 (3 – 6)	3 (2 – 4)	0.020
Aşırı hareketlilik	5 (4 – 6)	3 (3 – 5)	0.026
Nesne kullanımı	4 (3 – 5)	2 (0 – 2)	0.027
İçine kapanıklık	3 (2 – 6)	1 (0 – 3)	0.026
Kızgınlık	5 (3 – 5)	2 (0 – 3)	0.016
İletişim çabası	6 (4 – 6)	2 (2 – 4)	0.026
Konuşmada sapma	5 (0 – 5)	4 (0 – 4)	0.046

0: Yok 1: Var ama belirgin değil 2: Anlamlı fakat hafif 3: Orta derecede 4: Orta düzeyde ağır 5: Ağır 6: Çok ağır

Tedavi başlangıcı ve risperidon tedavisine başlandıktan 12 hafta sonrası beyin kan akımındaki değişimin karşılaştırılması (Tablo: 14): Her iki hemisfer prefrontal korteks perfüzyonunda belirgin şekilde artma tespit edildi ($p<0.05$). Bilateral frontal korteks, bilateral parietal korteks, bilateral medial temporal korteks ve bilateral bazal ganglionlarda tedavi öncesine göre bölgelerin perfüzyonunda fark anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 14: Tedavi öncesi ve sonrası korteks/serebellum % olarak rCBF oranlarının ortalama ve standart sapmaları:

Bölgeler	Ort $\pm$ SD (min - max)		p değeri
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Sol prefrontal	82.3 $\pm$ 4.9 (75– 90)	89.7 $\pm$ 5.9 (78 – 93)	0.01 *
Sağ prefrontal	82.5 $\pm$ 7.2 (70– 90)	90.5 $\pm$ 6.6 (78 – 96)	0.01 *
Sol frontal	90.3 $\pm$ 7.2 (78 –98)	95.3 $\pm$ 6 (90 – 106)	0.07
Sağ frontal	92.7 $\pm$ 4.6 (87 –99)	97.5 $\pm$ 4.6 (93 –105)	0.06
Sol parietal	86.8 $\pm$ 7.8 (75 –95)	88.5 $\pm$ 6.8 (76 – 95)	0.32
Sağ parietal	89 $\pm$ 7.3 (77 – 97)	93.8 $\pm$ 8 (85 – 107)	0.13
Sol temporal	70.5 $\pm$ 7.8 (61– 79)	75.8 $\pm$ 5.4 (70 – 85)	0.09
Sağ temporal	70.7 $\pm$ 8.1 (61– 79)	72.7 $\pm$ 7.5 (61 –80)	0.27
Sol bazal ggl	82.2 $\pm$ 10.3(70–99)	86.4 $\pm$ 11.8(75–100)	0.28
Sağ bazal ggl	83.8 $\pm$ 9.4(72 – 96)	86.6 $\pm$ 7.9 (78 – 96)	0.34

Sol-Sağ Temporal bölge: Medial temporal bölge (amigdala-hipokampal bölge).

*: p < 0.05

Tedavi Sonrası Bölgelerde rCBF'ı Değişim Oranlarının Birbiriyle Karşılaştırılması (Tablo: 15): Bölgeler arasında perfüzyondaki değişim oranlarında fark görülmedi. Bölgelerdeki perfüzyon değişiklikleri % 6–18 arasındaydı. Bölgelerin perfüzyon değişimi % 6.6 standart sapmayla ortalama % 5.8 bulundu.

Tablo 15: Tedavi sonrası bölgelerdeki rCBF (bölgesel kan akımı – % olarak) değişim oranlarının ortalama ve standart sapmaları:

Prefrontal		Frontal		Pariyetal		Temporal		Bazal ganglion	
Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ
9 $\pm$ 4.9 (3 – 16)	9.8 $\pm$ 5.3 (0 – 14)	5.6 $\pm$ 6.2 (0 – 15)	5.7 $\pm$ 5.2 (-1 – 11)	2 $\pm$ 4.1 (-5 – 7)	5.5 $\pm$ 7.1 (-4 – 16)	8.2 $\pm$ 9.3 (-4 –17)	3 $\pm$ 6.4 (-3 –15)	5.4 $\pm$ 9.2 (-6 – 18)	3.8 $\pm$ 7.5 (-5 –14)

Tedavi Sonrası Klinik ve SPECT Değerlendirmesinde, İnceleme Bölgelerinde rCBF Değişiminin Klinik Değişimle İlişkisinin Değerlendirilmesi (Tablo: 16-17): Klinikteki değişimi belirlemek için DDÖ ve ÇODÖ herbir maddede, risperidon tedavisi sonrası tedavi öncesine göre olan değişimden yararlanıldı (tedavi öncesi skor değeri – tedavi sonrası skor değeri) . Bu klinik değişimle herbir inceleme bölgesinde gözlenen kanlanma değişimleri arasında bağıntı olup olmadığı araştırıldı. Buna göre DDÖ ile karşılaştırıldığında sol prefrontal bölgedeki perfüzyon değişimiyle insanları görmezden gelme davranışındaki değişim arasında güçlü pozitif ilişki vardı. Sağ prefrontal bölgede perfüzyon değişimiyle

duygu paylaşımı, kirli ve uygun olmayan tuvalet alışkanlığı, tuhaf yüz, duruş ve yürüyüş, ajitasyon, uygun mimik olmayışı arasında güçlü pozitif ilişki tespit edildi. Sol frontal kortekste perfüzyon değişim oranıyla zayıf sosyal etkileşim, etkinlik başlatmada yetersizlik ve özellikle de davranışlardaki kararsızlık ($p < 0.001$) arasında çok güçlü negatif ilişki görüldü. Nesneleri yineleyici biçimde kullanma ve jestleri taklit etmemeyle pozitif ilişki vardı. Sağ frontal korteks işitsel uyaranlara garip tepkiler verme davranışındaki değişimle pozitif ilişki bulundu. Sol pariyetal bölgedeki perfüzyon değişimiyle değişikliğe direnç ve duygu paylaşımında yetersizlikteki değişim arasında negatif ilişki tespit edildi. Sağ pariyetal korteksdeki değişimle başkalarının ses ve mimiklerini taklit etmeme arasında da negatif ilişki vardı. Sol temporal korteksdeki perfüzyon değişimiyle ise cansız nesnelerle alışılmadık ilişki arasında güçlü pozitif korelasyon vardı. Sağ temporal bölgeye baktığımızda engellenme ve değişikliğe direnç, uygun mimiklerin olmayışı arasında pozitif ilişki görüldü. Sol bazal gangliondaki perfüzyon değişimiyle ise yalnızlığa eğilimdeki değişim arasında güçlü pozitif ilişki vardı. Sağ bazal ganglion perfüzyon değişimiyle de kendine zarar verici davranışlar ve değişikliğe dirençli olmadaki değişim arasında güçlü pozitif ilişki görüldü.

ÇODÖ ile karşılaştırıldığı zaman ise; sol frontal korteksle dinleme tepkisindeki değişim arasında pozitif ilişki tespit edildi. Sağ frontal korteksle ise duygusal tepkiler ve özellikle de nesne kullanımındaki ($p < 0.001$) değişimle çok güçlü pozitif ilişki görüldü. Sağ pariyetal bölgedeki perfüzyon değişimiyle insanlarla ilişki-duygusal tepkilerdeki değişim arasında pozitif ilişki vardı. Sol bazal gangliondaki perfüzyon değişimiyle ses, hareket ve mimikleri taklit arasında, sağ bazal ganglion perfüzyon değişimiyle ise değişikliğe uyum arasında pozitif ilişki görüldü. Bu değerlendirmede bilateral prefrontal bölge, sol pariyetal bölge ve bilateral temporal bölgelerdeki perfüzyon değişimiyle klinik değişim oranları arasında ilişki bulunamadı.

Tablo 16: Davranış Değerlendirme Ölçeği maddelerinde ve ilgili bölgelerin rCBF’da risperidon tedavisi sonrası tedavi öncesine göre olan değişimin ilişkisi:

Serebral Bölge	Korelasyon Değerleri	Klinik Değişim Alanları
Sol prefrontal	rho= 0.926, p= 0.008	İnsanları görmezden gelme
Sağ prefrontal	rho= 0.840, p= 0.036 rho= 0.900, p= 0.005 rho= 0.821, p= 0.045 rho= 0.893, p= 0.016 rho= 0.814, p= 0.049 rho= 0.821, p= 0.045	Duygu paylaşımında yetersizlik Kirli ve uygun olmayan tuvalet alışkanlığı Tuhaf yüz, duruş ve yürüyüş Ajitasyon Uygun mimik olmayışı Normal dışı göz iletişimi.
Sol frontal	rho= -0.814, p= 0.049 rho= -0.840, p= 0.036 rho= 0.939, p= 0.005 rho= -0.985, p < 0.001 rho= -0.814, p= 0.049	Zayıf sosyal etkileşim Etkinlik başlatmada yetersizlik Nesneleri yineleyici biçimde kullanma Davranışlardaki kararsızlık Başkaların ses ve mimiklerini taklit etmeme
Sağ frontal	rho= 0.926, p= 0.008	İşitsel uyaranlara garip tepkiler verme
Sol pariyetal	rho= -0.925, p= 0.008 rho= -0.840, p= 0.036	Değişikliğe direnç Duygu paylaşımında yetersizlik
Sağ pariyetal	rho= -0.933, p= 0.039	Başkaların ses ve mimiklerini taklit etmeme
Sol temporal	rho= 0.833, p= 0.039	Cansız nesnelerle alışılmadık ilişki
Sağ temporal	rho= 0.925, p= 0.008 rho= 0.845, p= 0.034	Engellenme ve değişikliğe direnç Uygun mimik olmayışı
Sol bazal ggl	rho= 0.975, p= 0.005	Yalnızlığa eğilim
Sağ bazal ggl	rho= 0.894, p= 0.041 rho= 0.975, p= 0.005	Kendine zarar verici davranışlar Değişikliğe direnç

Tablo 17: Çocuk Otizm Değerlendirme Ölçeği maddelerinde ve ilgili bölgelerin rCBF’da risperidon tedavisi sonrası tedavi öncesine göre olan değişimin ilişkisi:

Serebral Bölge	Korelasyon Değerleri	Klinik Değişim Alanları
Sol prefrontal	—	—
Sağ prefrontal	—	—
Sol frontal	rho= 0.832, p= 0.040	Dinleme tepkisi
Sağ frontal	rho= 0.812, p= 0.050 rho= 0.986, p < 0.001	Duygusal tepki Nesne kullanımın
Sol pariyetal	—	—
Sağ pariyetal	rho= 0.926, p= 0.008 rho= 0.841, p= 0.036	İnsanlarla ilişki Duygusal tepki
Sol temporal	—	—
Sağ temporal	—	—
Sol bazal ggl	rho= 0.949, p= 0.014	Ses, hareket ve mimikleri taklit
Sağ bazal ggl	rho= 0.949, p= 0.014	Değişikliğe uyum

5. TARTIŞMA:

Bu çalışmada otistik çocuklarla yapılmış sınırlı sayıdaki beyin işlevini görüntülemeye yönelik araştırmalara katkıda bulunmak amaçlandı ve konuya ilişkin yazın bilgisinde karşılaşmadığımız ilaç tedavisi sonrası SPECT bulgularındaki değişimle belirti dağılımındaki değişim arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Prefrontal, frontal, pariyetal, medial temporal korteks (amigdala hipokampal bölge) ve bazal ganglionları içeren 5 kortikal beyin bölgesi, otizmde beyin işlev bozukluğuna ilişkin bilgilerden yola çıkarak risperidon tedavisi sonrası tedavi öncesine kıyasla değişim her bir bölge için araştırıldı.

Otizmde gözlenen çoklu semptomlar patofizyolojisine ilişkin çoklu kuramlara yol açmıştır. Şu an var olan yapısal (morfolojik) beyin görüntüleme yöntemleri serebral bölgeyi tutarlı bir şekilde belirleyecek güçte değildir (51, 85). Yaygın gelişimsel bozukluk nöropatolojik çalışmalarda, değişik nedenlerden oluşan çeşitli beyin işlev bozukluklarının yol açtığı birbirine yakın davranışların görünüşleri olarak değerlendirilmiştir (115).

Bu çalışmaya yaygın gelişimsel bozukluk tanısı konan ve antipsikotik ilaç kullanım endikasyonu belirlenen 4 erkek, 3 kız hasta alındı. Hastaların gelişimsel öyküsüne bakıldığında prenatal, natal ve postnatal komplikasyon öyküleri vardı. Hastaların gelişimsel öykülerinin literatür bilgileriyle uyumlu olduğu görüldü. Otistiklerin özgeçmişlerinde, prenatal, natal ve postnatal dönemde anoksi olduğu ve buna ikincil beyin hasarı gelişebileceği düşünülmektedir. Santral sinir sistemi gelişiminde erken gebelik dönemindeki ihmaller çok önemlidir (115, 123). Hastaların hiçbirinde kabamotor gelişimde gerilik görülmezken, hepsinde halen devam eden ince motor koordinasyonunda gerilik belirlendi. Bir hasta dışında diğerlerinde konuşmada gecikme öyküsü vardı. Yine bebeklik döneminde hastalardan 3'ü az, huzursuz ve sık bölünmelerin olduğu uyku alışkanlığı tarifledi.

Birçok yayında otizmin çekirdek klinik görünümüne diğer davranış ve nöropsikiyatrik semptomların eşlik ettiği bildirilmiştir. En çok birliktelik zayıf dikkat ve konsantrasyon, hiperaktivite, obsesif fenomen, kompulsiyonlar veya ritueller gösterme, basmakalıp konuşma ve davranışlar, anksiyete veya korku, depresif duygudurum, irritabilite, agresyon ve uygunsuz duygulanım, uyku sorunu, epileptik nöbet, mental retardasyon, kendine zarar verme davranışı ve tik bozukluğu ile görülmektedir (46, 99, 116). Çalışmamızda hastalardan 1'inde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, 2'sinde epilepsi ve 6 hastada da mental retardasyon komorbid olarak belirlendi. Çalışmadaki hastaların klinik görünümüne eşlik eden zayıf dikkat

ve konsantrasyon, hiperaktivite, kompulsyonlar ve ritüeller gösterme, uyku bozuklukları, self mutilasyon, agresyon, basmakalıp konuşma ve davranışlar literatür bilgisiyle uyumludur.

Otistiklerin yakın akrabalarında duygudurum bozuklukları, ailede dil kullanımında yetersizlikler, anoreksiya nervoza en sık bildirilen psikiyatrik bozukluklardır. Otistik bozukluğu olan çocukların babalarının şizoid kişilik özellikleri taşıdığı, her iki ebeveynde de duygulanım bozukluğu, konuşma ve dilin kullanımında bozukluk, anksiyöz kişilik, sosyal iletişimde sınırlılık, basmakalıp davranışlar olabileceği ve eğitim düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (96). Araştırmamıza aldığımız hastaların aile öykülerinde yaygın gelişimsel bozukluk, konuşmada gecikme, mental retardasyon, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, major depresyon, davranım bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıklar tespit edildi. Hasta grubumuzun anne baba eğitim düzeyleri literatür bilgisinden farklı olarak orta ve düşük olarak belirlendi. Araştırma grubumuzun aile öykülerinin, otizmin poligenik geçişi ve aile yüklülüğü ile ilgili literatür bilgileriyle uyumlu olduğu görüldü. Otizmin kardeşlerde görülme sıklığının normal popülasyondan 100 -150 kat fazla ve otizmin tahmini konkordansının (eş hastalanma) değişik çalışmalarda monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden oldukça fazla olduğunu biliyoruz (56, 86, 123). Çalışma grubumuzda bulunan monozigot ikizlerin her ikisinin de otizm tanısı olmasına karşın hastalığın ortaya çıkış zamanı, klinik görünüm ve işlevselliklerindeki farklılık genetik geçişin yanında çevresel faktörlerin katkısını desteklemektedir. Genetik çalışmalar, farklı kromozomlarda birçok farklı gen lokalizasyonlarında artmış duyarlılık ve poligenik geçiş olduğunu düşündürmektedir. Günümüzde artık hem içsel hem dışsal faktörlerin ve serebral kortikal malformasyonların otizmin patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir (112, 46).

Çalışmaya alınan hastalara tedavi öncesi gelişimsel ayrıntılı öyküyü içeren psikiyatrik görüşme, psikometrik değerlendirme, laboratuvar tetkikleri, fizik ve nörolojik muayene, EEG, kranial MRI ve SPECT çekimi yapıldıktan sonra bir atipik antipsikotik olan risperidon tedavisi başlandı. Çocuk Otizm Değerlendirme Ölçeğinde (ÇODÖ) tedavi öncesi hastalardan 5'i ağır derecede otistik, 2'si hafif derecede otizm ölçütlerini karşılıyordu. Bilişsel kapasitelerine bakıldığında olgu serimizde bir hasta dışındakiler orta ve ağır derecede mental retardasyon olarak değerlendirildi. Hastaların zeka düzeyleri literatür bilgileriyle uyumluydu. Otistik hastalarda bazı yayınlara göre % 85'in üzerinde mental redardasyon eşlik etmektedir. Sıklıkla çeşitli farmakoterapötik girişimlere dirençlidirler. Ağır mental retardasyonlu birçok otistik hastada agresyon tedavisi çok daha zordur. En önemli sorunlardan

birisi otizmde görülen patlayıcı tarzda agresyon, kendine ve başkalarına zarar verici davranışlardır (55). Çalışmamızda tedavi öncesi hastaların belirti dağılımına baktığımızda; hepsinde ortak belirlenen göz teması kurmaktan kaçınma, görüşmeciyile kendiliğinden etkileşime girmeme, sosyal uyum bozukluğu, iletişimi başlatma ve sürdürmede belirgin sınırlılık, agresyon, aşırı hareketlilik ve dikkat dağınıklığı, zayıf sosyal etkileşim, duygusunu ifade etmekte zorluk, çevresine ilgisizlik, işlevsel olmayan davranışlar, cansız nesnelere aşırı ilgi ve insanları görmezden gelme şeklindeydi. Hastalardan 3'ünde ise belirgin kendine zarar verici davranışlar vardı.

Çocuk ve gençlerde şizofrenik bozukluk ve yaygın gelişimsel bozukluklarda atipik nöroleptiklerin kullanımı yaygınlaşmaktadır. Çalışmaların sonucunda, atipik nöroleptiklerin şizofrenide pozitif ve negatif semptomlarda etkili oldukları, önemli yan etkileri olmadığı için de güvenle kullanılabildikleri sonucuna ulaşılmıştır. Otistik çocuklarla yapılan çalışmalarda ise daha çok stereotipi, agresif davranışlar, hiperaktivite, kendine zarar verici (otodestruktif) davranışların düzelmesi üzerinde durulmaktadır (43). Çocuk ve ergenlerde atipik antipsikotik kullanım dozu ile ilgili çalışmalar az olmasına karşın bu konuda en çok klinik deneyimin bulunduğu atipik antipsikotik ilaç risperidondur (13). Bu çalışmada da hastalara tedavi öncesi tetkik ve değerlendirilmeleri tamamlandıktan sonra başlangıçta her hastaya ikiye bölünmüş dozlar halinde 0.5 mg/gün risperidon tedavisi başlandı. Birçok yayında otistik çocuklarda risperidonun ciddi agresif semptomlar için başlangıç dozu olarak 0.25 mg/gün, ergenlerde ise 0.5 mg/gün önerilmektedir. Yavaş titrasyonla sırasıyla maksimum 1,5 mg/güne ve 3 mg/güne çıkılmalıdır (20, 43, 55). Çalışmamızda her hasta için doz artışı yavaş ve kontrollerdeki klinik değerlendirmelerde hastanın gereksinimine göre en düşük etkin doza kadar çıkılarak ayarlandı. Risperidon dozu en yüksek 1.5-2.5 mg/gün dozuna kadar çıkıldı. Hastalar tedavi başlangıcından sonra 1., 2., 4., 8 ve 12. haftalarda klinik etki, yan etki ve doz ayarlaması için değerlendirildi. Her kontrolde ebeveynlerin, öğretmenlerin gözlem ve değerlendirilmeleri, görüşme sırasında hastanın klinik durumu kaydedildi. 12. haftada hastaların başlangıçtaki psikometrik değerlendirmeleri, laboratuvar tetkikleri ve SPECT çekimi tekrarlandı.

Tedavi başlangıcında ve 12 hafta sonra verilen psikometrik değerlendirme testlerini karşılaştırarak, risperidon tedavisine bağlı klinik değişim değerlendirildi ve DSM-IV ölçüt sayısında, Çocuk Otizm Değerlendirme Ölçeğinde (ÇODÖ), Children's Psychiatric Rating Scale (ÇPDÖ), The Behavioral Summarized Evaluation (DDÖ) ve Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği dikkat eksikliği alt testi değerlerinde anlamlı fark görüldü ($p < 0.05$).

Ancak klinik açıdan düzelme olduğunun düşünülmesine karşın Conners'ın hiperaktiviteye ilişkin alt testinde tedavi sonrası değerlerinin tedavi öncesi değerlerden farklı olmadığı belirlendi. Risperidon tedavisi sonrası klinik değişimi değerlendirmek için geçen süre ve tekrarlanan psikometrik değerlendirmelerin zamanlaması literatür bilgileriyle uyumludur (83).

Otistik hastalarda risperidon tedavisi ve takibinde benzer testler kullanılarak yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. Tedavi sonrası psikometrik testlerdeki değişimin bu çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olduğu görüldü. Bu çalışmalarda otistik çocuklarda agresyon, kendine zarar verici eylemlerde ve diğer disfonksiyonel davranışlarda risperidonun etkin ve güvenilir olduğu düşünülmüştür. Davranış denetiminde (hiperaktivite, yerinde duramama, ritmik hareketler) ve duygulanım düzenlenmesinde (affektif labilite ve öfke) % 25'den fazla iyileşme gerçekleşmiştir. Tedavi sonrası değerlendirmede ÇPDÖ'de % 21, ÇODÖ total skorlarında ise % 14 düzelme bildirilmiştir. Bu sonuçlar araştırmacılara ÇODÖ skalasının kısa sürede ortaya çıkan değişikliklere daha az duyarlı olduğunu düşündürmüştür (41, 68). Araştırmamızda ise farklı olarak tedavi öncesi ve sonrası değişim ÇODÖ skalasında oldukça anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

Araştırmamızda risperidon tedavisi başlangıcından 12 hafta sonraki değerlendirmelerde ÇODÖ puanlarından insanlarla ilişki, duygusal tepkiler, değişikliğe uyum, korku ve sinirlilik, sözel ve sözel olmayan iletişim, tad-dokunma-koku uyarılarına uygunsuz tepki, bedenin kullanımı, nesne kullanımı ve etkinlik düzeyindeki değişim anlamlı bulundu ($p < 0.05$). ÇPDÖ puanlarından ise yetersiz ve anlamlı olmayan konuşma, aşırı hareketlilik, nesnelerle anormal ilişki, içine kapanıklık, kendiliğinden etkileşime girmeme, kızgın duygulanım ve konuşmada sapmada değişimde anlamlı farklılık vardı ($p < 0.05$). DDÖ skalasına göre ise değişken ve kolayca dağılan dikkat, zayıf sosyal etkileşim, ajitasyon, huzursuzluk, normal dışı göz iletişimi, uygun yüz ifadesi ve mimiklerin olmayışı, cansız nesnelerle alışılmadık ilişki, işitsel uyarılara garip tepkiler verme ve ses ya da kelimeler kullanarak iletişim kurmaya çalışmada değişim oldukça anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Ajitasyon, aşırı hareketlilik, kızgın duygudurum ve kolayca dağılan dikkat maddelerinde risperidon tedavisi sonrası değişim literatür bilgileriyle uyumlu bulundu. Ancak birçok yayında bildirilenin aksine biz bu çalışmada sosyal etkileşim, kendiliğinden etkileşime girme, iletişim kurmaya çalışma, duygudurum güçlüklerinde azalmada anlamlı fark bulduk. Çalışmalarda yineleyici davranışlar, agresyon, anksiyete ya da sinirliliğin, depresyonun, irritabilitenin ve genel olarak otizme ilişkin davranışsal semptomların azaltılmasında risperidonun plasebodan

üstün olduğu bildirilmiştir. Özellikle yineleyici davranışlar, kendine, başkalarına ve çevreye zarar verici davranışları önemli derece düzelttiği bildirilmiştir. Sosyal davranış ve dil açısından objektif ve ölçülebilir bir değişiklik gözlenmemiştir (69, 72). Sonuçlarımız literatür bilgisinden farklı olarak sözel ve sözel olmayan iletişim, konuşmada sapmalar ve ses ya da kelimeler kullanarak iletişim kurmaya çalışmada risperidon tedavisi sonrası anlamlı düzeydeydi. Bulgularımızda ÇPDÖ'de hiperaktivitedeki değişim anlamlı düzeydeyken Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği'nde hiperaktivite alt testindeki değişim anlamlı düzeyde bulunmadı. Hastaların hepsinin özel eğitime devam etmesi ve orada bireysel eğitim almalarından dolayı öğretmenlerin gözlemleri bu değişimi belirlemede sınırlılık getirmiş olabilir. Olgu sayısının azlığı ve hastalardan birinin CÖDÖ verilerinin alınamaması da değerlendirmeyi olumsuz etkilemiş olabilir. Risperidon tedavisi sonrası çok sık bildirilen basmakalıp davranışlarda azalma çok azdı ve anlamlı düzeyde bulunmadı.

Otizmle ilgili çalışmalarda daha çok otizme ilişkin davranışsal sorunlarda düzelme bildirilmesine karşın şizofreni tanısı alan çocuk ve ergenlerde bildirilen sonuçlar araştırma sonuçlarımızla uyumludur. Risperidonun birçok çalışmada şizofrenik hastalarda sosyal ilişkiyi arttırdığı ve negatif semptomları düzelttiği bildirilmiştir. Şizofreni tanısı alan çocuk ve ergenlerde risperidon tedavisinin yararlanımı ve güvenilirliği ile ilgili bir çalışmada özellikle künt afekte, duygusal sınırlılıkta, zayıf uyum, pasif ve apatik sosyal etkileşimde, konuşmada spontanlık ve uyum yokluğu, soyut düşüncenin zayıflığı ve yineleyici düşüncelerin iyileşmesini sağladığı bildirilmiştir. Şizofreninin negatif semptomlarının risperidona verdiği iyi yanıt göz önüne alınarak otizmin çekirdek semptomları olan sosyal geri çekilme, duygusal sınırlılık ve basmakalıp konuşmanın veya konuşma yokluğunun atipik antipsikotiklerle tedavi edilebileceği düşünülmüştür. Bu amaçla risperidon başlanan otistik hastalarda en çok düzelme negatif ve işbirliğine girmeyen tutum, görüşmeciyile kendiliğinden ilişkiye girmeme, geriçekilme ve nesne ilişkilerinde, affektif labilite, stereotipi ve yerinde duramamanın kontrolünde görülmüştür. Ayrıca literatürde dış dünya ile ilişki, uygun nesne ilişkileri, beden kullanımı, tad-dokunma-koku uyarılarına uygun tepki, sözel ve sözel olmayan ilişkide de önemli ölçüde düzelme bildirilmiştir (68, 71). Bu bulguların (basmakalıp davranışlardaki değişim dışında) çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olduğu görüldü. Otistiklerle yapılan bir çalışmada bulgularımızla uyumlu olarak risperidon tedavisinin yıkıcı davranış belirtilerinin dışında labil affekt, negatif tutum, koopere olamama ve sosyal geri çekilmede anlamlı düşüş kaydedilmiştir (65).

Otizm tanısı alan ve risperidon tedavisi uygulanan çocukların ebeveynleri en sık çocuklarını daha mutlu gördüklerini ve daha kolay karşılıklı ilişkiye girebildiklerini bildirmişlerdir. Öğretmenler de okuldaki çalışmalara daha iyi odaklandıklarını bildirmiştir. Aileler ev içi düzeninde, uyku örüntülerinde ve okul yaşantılarında davranışsal iyileşmeler olduğunu bildirmişlerdir. İlaç tedavisinin eğitsel ve davranışsal tedavilere olumlu destek sağlayabileceği düşünülmüştür (65, 83). Araştırmamızda kontroller sırasında ailelerin geri bildirimlerinde yönergelere uymada artma, ev içinde aile bireyleriyle ilişki kurmaya başlama, dikkat sürelerinde artma, ev işlerine ilgide artma ve genel olarak deneklerin daha huzurlu ve sakin oldukları görüldü. Öğretmen bilgi formlarında ise özellikle eğitimden yararlanmada artma, ilgisi ve gayretiyle ilgili belirgin gelişmeler, anlama ve kavramada artma, dikkat süresinde uzama, okulda uyum davranışında artma, hareketliliğinde azalma ve çalışmalarda işbirliği yapma şeklinde olumlu bildirimleri oldu. Bu değişimler literatür bilgileriyle uyumlu bulundu. Bunlardan farklı olarak araştırmamızdaki tüm hastalarda özellikle temel bakım verene karşı sıcak davranışlar, temas etmek isteme, dokunulmasından ve sarılmasından hoşlanma, hassas duygusal tepkiler verme görüldü. Hastalarda önceden engellenme ve kızmaya karşı hırçınlaşma tepkisi gözlenirken tedavi sonrası bu tepkilerinin yerine üzülme, ağlama ve hassas davranışlar bildirildi. Yine diğer çalışmalardan farklı olarak gün içinde ailelerin zaman zaman nedenini belirleyemedikleri ağlamalar oldu.

Atipik antipsikotiklerde en yaygın bildirilen yan etkiler ajitasyon ve anksiyete (% 25'in üzerinde), baş ağrısı ve insomnia (% 2-20), taşikardi (% 3-7), konstipasyon (% 7-14), ağız kuruluğu (% 6-7), ortostatik hipotansiyon (% 5-7), döküntü (% 2-5), başdönmesi ve uykuya eğilim (% 4-20) ve kilo artışıdır (% 2-6) (20, 37). Ancak çocuklarda özellikle en yaygın bildirilen yan etki kilo artışı, ilaca bağlı akut distonik reaksiyon, enürezis, kusma/mide bulantısı, el ve ayaklarda ağrı, başağrısıdır. Ayrıca karaciğer toksisitesine dikkat etmek gerekmektedir (66). Araştırmamızda risperidon tedavisi sonrası hastalarda genel olarak yan etkilere baktığımızda 12. hafta sonunda 3. ve 4. olgu dışında diğer hastalarda belirgin kilo artışı tespit edildi ($p < 0.05$). 2., 3. ve 6. hastada ilaç dozunu azaltmayla kaybolan diurnal enürezis gelişti. Olgu 5 ve 7 dışındaki hastaların tedavi sürecinde uzun süren sedasyon ortaya çıktı, doz azaltılması ile düzeldi. Olgu 5'in çok düşük doza karşın takıntılarında, ritüellerinde ve basmakalıp davranışlarında artma ve dürtüsel davranışlar sergilediği görüldü ve doz azaltılmasıyla düzeldi. Ancak risperidon tedavisine başladıktan 3 ay sonra 1 yıldır nöbet öyküsü olmayan hastanın 1 kez epileptik nöbet geçirdiği görüldü. İlaç azaltılarak kesildi.

Yedinci olguda ise tedavinin 3. ayında KCFT’de bozulma olması üzerine doz azaltıldı. Yan etki profilinde özellikle tedavi sonrası görülen kilo alma, ağız kuruluğu ve sersemlik hissi anlamlı düzeydeydi ($p < 0.05$). Kilo artışı ve sersemlik hissi risperidon tedavisi sonrası en yaygın görülen yan etkilerdir (66). Araştırma bulgularımızdan farklı olarak risperidon çalışmalarında akut distoni, kardiyak patoloji ya da epileptik nöbet gibi yan etkilere yol açmadığı için yanıt iyi olarak kabul edilmiştir (72). Belirli alanlarda tedaviden yararlanmasına karşın, çok düşük dozlarda en çok yan etki bildirilen 5. olguda tedavi sırasında epileptik nöbetlerinin olması risperidonun nöbet eşiğini düşürmesine bağlandı. Hastanın risperidon tedavisi öncesi kombine antiepileptik tedavisiyle nöbetleri kontrol altındaydı. Aynı olguda yineleyen takıntılı davranışların, obsesif kompulsif davranışların ve stereotipinin arttığı görüldü. Risperidon tedavisinde bu risk olmasına karşın otistik çocuklarda farklı olarak bu davranışlarda düzelme bildirilmiştir. Otistiklerde risperidon tedavisi sırasında obsesif-kompulsif davranışların artacağı endişesi vardır (şizofrenik yetişkinlerin risperidon tedavisi sırasında özellikle obsesyonlarında artma bildirilmiştir) bunun da serotonerjik aktiviteyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Araştırmamızın sonucunda 5. olgu dışında beklendiği gibi kompulsyonlarda ve basmakalıp (stereotipik) hareketlerde artışa neden olmamıştır (41, 43). Ancak bu istenmeyen etkilerin nöbetleri kontrol altında olması nedeniyle çalışma dışında bırakılmayan olguda görülmesi değerlendirme sonuçlarını olumsuz etkilemiş olabilir. Dışlama ölçütleri belirlenirken daha sonraki çalışmalarda bunun gözönünde bulundurulması ve aktif nöbeti olmasa bile EEG bozukluğunun da çalışma dışı bırakılması uygun olabilir.

Otistik bozuklukta dikkat sorunu, karmaşık bellek, soyutlamanın bozukluğu, sosyal sorun çözme, okuduğunu anlama, çağrışımsal bellek, soyut düşüncenin kurallarını öğrenme ve kavramları tanımlama alanlarında sorunların varlığı yapısal (organik) bir bozukluğu desteklemektedir (119). Otizmde sosyal iletişim, dil, soyut düşünme, plan ve organizasyon gibi yüksek kortikal işlevlerin de bozuk olması serebral patolojiler üzerinde odaklanılmasına neden olmuştur. Beyin görüntüleme ve nöropatolojik çalışmalar, otistik deneklerdeki farklı yapısal anomalileri ortaya koymuştur. Bu hastalarla yapılan nörobiyolojik çalışmalardan elde edilen verilerin özgül olmayan ve tutarsız sonuçlarına karşın otizmde beyin işlev bozukluğu da dışlanamamaktadır. Araştırmamızda literatür bilgileriyle uyumlu olarak denek grubumuzun küçük olmasına karşın hastalar arasında otizme özgü klinik görünümde ve SPECT çalışmasında bölgesel beyin perfüzyonunda patolojilerde farklılık ve hetorejen görünüm göze çarpmaktadır.

Hastaların tedavi öncesi SPECT değerlendirilmesinde heriki hemisferde prefrontal korteks, frontal korteks, pariyetal korteks, medial temporal korteks ve bazal ganglionlar olmak üzere 5 bölgede (3 kesitte toplam 30 kortikal ilgi alanında) çalışıldı. Tedavi öncesi sağ ve sol hemisfer hipoperfüzyonu karşılaştırıldığında iki hemisfer arasında fark bulunmadı. Hastalarda serebellar perfüzyon incelendiğinde indeksleri korteks/serebellum perfüzyon oranları (PI) ile belirlenerek % 90'nın altında olan değerler anormal kabul edildi. Etik olarak normal olgulara bu yaş grubunda SPECT incelemesi yapılamadığı için kontrol verileri olarak literatürde yayınlanan değerler kabul edildi ve % 90 sınır olarak belirlendi (80). Tedavi öncesi SPECT değerlendirmesi yapılan 6 hastanın tamamında bilateral medial temporal bölgede (amigdala-hipokampal bölge) belirgin hipoperfüzyon görüldü. Bu bölgenin perfüzyon düzeyindeki bozukluk her hastada farklı düzeyde olmakla birlikte % 61-79 arasında tespit edildi. Otistik çocuklarla yapılan SPECT çalışmalarında en sık perfüzyon azalması görülmekte ve bu da en çok temporal lobda izlenmektedir. Bu bölgeki patoloji özellikle zayıf sosyal ilişki, zihin kuramı ve duygusal körlükle ilişkilendirilmiştir (8, 18, 122). Beyinde sosyal fonksiyonlarla ilgili nörolojik bölgeler (orbito-frontal korteks, superior temporal girus ve amigdala) normal ve otistik beyin fMRI çalışmasıyla karşılaştırıldığında normal kontrol grubundan farklı olarak otistik olgularda fronto-temporal bölgede aktivasyon varken amigdalada belirlenmemiştir. Bu sonuçlar otizmde amigdala patolojisi hipotezini desteklemektedir (8). Temporal lobun sinir sistemine görsel ve işitsel duyu organlarıyla giren çeşitli çevresel sinyallerin işlenmesinde merkezi rol oynadığı düşünülmektedir. Temporal lob bu sinyallerin yaşadığımız dünyayı anlama, kazanılan deneyimleri oluşturan nöral aktivite örüntülerinin oluşmasında da kritik rol oynamaktadır (18). Yapılan bir işitsel PET çalışmasında konuşmaya benzer uyaranların pasif olarak dinlendiği sırada çekim alınmıştır. Normal kontrollere göre otistik çocuklar sağ posterior superior temporal girusta anlamlı düzeyde daha yüksek aktivasyon göstermişlerdir. Bu da anormal işitsel işlemeyi göstermektedir (18). Bu bulgular, otizmin sol temporal kortekste anormal aktivasyon örüntüsü ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Sol temporal bölge dil için beyin organizasyonunda yer aldığı için, bu anormal sol hemisfer aktivasyonu otistik bireylerin dil bozukluklarında ve seslere uygun olmayan tepkilerinde rol oynayabilir (18).

Basmakalıp ve rijid davranışlarla ilişkili olarak aynılık için obsesif istek ile de sağ medial temporal lobda değişmiş rCBF arasında bir korelasyon bulunmuştur (85). Araştırma

grubumuzda klinik görünümde basmakalıp ve rijid davranışlarla ilişkili aynılık için obsesif istek belirlenmesine karşın medial temporal korteksdeki rCBF değişimiyle korelasyon bulunmadı. Sosyal becerilerde zayıflık, etkileşim başlatma ve sürdürme beceriksizliğinin hasta grubumuzda ortak klinik görünüm olması ve hastalarımızın hepsinin amigdala hipokampal bölgesinde değişik derecelerde ağır perfüzyon bozukluğu görülmesi literatürde bu bölgeyle ilgili ileri sürülen hipotezi desteklemektedir. Ancak olgu serimizde tedavi sonrası bölgelerdeki değişimle klinik değişim korelasyonuna baktığımızda beklenenden farklı olarak medial temporal korteks ile sosyal etkileşim becerileri arasında ilişki bulunamadı. Normal sosyal etkileşimi yönlendiren kural ve beceriler karmaşıktır, diğer kişilerin duygu ve düşüncelerinin anlaşılması (zihin kuramı) ve duygu ifadelerinin bilinçli ve bilinçsiz işlenmesini içermektedir. Otistik bireylerdeki sosyal bozukluklar zihin kuramı eksikliği veya diğer kişilerin duygularını işlemede farklılıklar ile tutarlıdır. Bu fonksiyonla da en çok medial temporal bölge, özellikle de amigdala ve prefrontal bölge ilişkilendirilmiştir (7, 8, 18). Çalışmamızda bu korelasyonun görülmemesi klinik ve SPECT sonuçları göz önüne alındığında olgu sayısının kısıtlılığı ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda tedavi öncesi SPECT değerlendirmesinde yine yaygın olarak prefrontal kortekste hipoperfüzyon belirlendi. 4 hastada bilateral, 1 hastada ise sadece sol prefrontal bölgede hipoperfüzyon görüldü. Bu bölgenin perfüzyon düzeyindeki bozukluk her hastada farklı düzeyde olmakla birlikte değerler % 70-84 arasında tespit edildi. Bu bulgumuz literatür bilgileriyle uyumludur. Otistik çocuklarda prefrontal korteksin metabolik olgunlaşmasında gecikme bildirilmektedir. Otistik çocukların bilateral insula, superior temporal girus ve sol prefrontal kortekslerinde otistik olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında rCBF anomalileri görülmüştür. İlgili yazım bilgisinde bu anormal alanların otistik çocuklarda gözlenen bilişsel bozukluklarla ilgili olduğu öne sürülmektedir. Bunlar dildeki bozukluklar, bozuk yürütücü işlevler (planlama, dürtü kontrolü, işleme belleği, hareketin başlatılması ve izlenmesi gibi) ve duyuusal uyaranlara anormal tepkilerdir. Bu çalışma bulgularına göre sol medial prefrontal korteks ile iletişim ve sosyal etkileşim alanında ilişki vardır (18, 85, 122).

Tedavi öncesi belirgin hipoperfüzyon tespit edilen bölgelerden biri de bilateral bazal ganglionlar oldu. 3 hastada bilateral, 1 hastada ise sadece sol bazal ganglionda belirgin hipoperfüzyon görüldü. Bu bölgenin perfüzyon düzeyindeki bozukluk her hastada farklı düzeyde olmakla birlikte değerler % 70-85 arasında tespit edildi. Ancak otistik hastalarda bazal ganglion patolojisine işaret eden çalışmalar çok sınırlıydı. Otizmde motor koordinasyon

(eş güdüm) ve performans bozukluğu gösterilmiş olgularda bazal ganglia, orta beyin, internal kapsül ve talamusun çeşitli kombinasyonunu içeren fokal lezyonlar, nondominant anterior serebral arterin dağıldığı bölge ve dominant pariyetal lobdaki lezyonlar literatürde bildirilmiştir (17). Sadece SPECT çalışması olarak bir çalışmada bazal ganglionları da kapsayan serebellar hemisfer, talamus, posterior pariyetal ve temporal bölgede hipoperfüzyona rastlandı (100). Yapılan çeşitli çalışmalarda kontrol grupları ile karşılaştırıldığında korpus kallosum, talamus, kaudat nukleus ve putamen gibi bazal ganglia yapıları arasında anlamlı farklar bulunamamıştır (14, 56, 64).

Çalışmamızda diğer bölgeler kadar yaygın olmasa da 2 hastada bilateral pariyetal, 1 hastada ise sadece sağ pariyetelde çok hafif düzeyde perfüzyon değişikliği görüldü. Çalışma grubumuzda çok yaygın görülme de pariyetal korteks perfüzyon bozukluğuna ilişkin literatür bilgisine rastladık. Bazı çalışmalarda otistik hastaların % 43'ünde pariyetal lob hacminde bir azalma olduğu belirlenmiştir. En sık gözlenen durum ise superior pariyetal bölgelerin sulkus genişliklerinde iki taraflı artma olmasıdır. Yapılan PET çalışmalarında otistik hastalarda özellikle pariyetal, oksipital ve temporal bölgelerde olmak üzere kortikal asosiyasyon alanlarında bölgesel metabolizma azalmaları gösterilmiştir. Ayrıca pariyetal lobun niceliksel olmayan değerlendirmesinde otistik hastaların % 43'ünde anormallik saptanmıştır (33, 93).

Frontal bölgede ise 1 hastada bilateral, diğerinde sağ frontal kortekste olmak üzere 2 olguda hipoperfüzyon tespit edildi. Çalışma grubumuzdan farklı olarak frontal korteks perfüzyon bozukluğuna ilişkin de literatür bilgisi bulunmaktadır. Frontal lob bölümleri birbirinden farklı fonksiyonlardan sorumludur. Anterior sentral sulkus motor aktivitede, dorsolateral prefrontal korteks (singulate girus) bilişsel fonksiyonlarda, orbital-medial prefrontal korteks sosyo-emosyonel işlevlerde görev alır. Otistik bozuklukta özellikle dorsolateral prefrontal korteks (singulate girus) ve medial temporal/orbital-medial prefrontal korteks defisitini destekleyen işlevsel çalışmalar bildirilmiştir (105). Otistik bireylerde “frontal” yürütücü işlevlerde bozulma görülmektedir. Yürütücü işlevlerde zayıf performans genelde frontal hasarlı hastalarda gözlenmekte ve günlük yaşamda doğrudan basmakalıp ve rijid davranışlarla ilişkili olmaktadır. Otizmde yürütücü işlevlerdeki bozulmalar araştırmacıların medial frontal lob ve bazal ganglionlara odaklanmasına neden olmuştur. Özellikle bu bölgede singulat girusun rolü üzerinde durulmaktadır. İşlevsel görüntüleme çalışmaları beynin çeşitli bölgeleri arasındaki ilişkinin bozulmuş olduğunu, bu bozukluğunda

frontal ve pariyetal bölgeler arasındaki ilişkide olduğunu göstermiştir. Canlı anatomik çalışmalar otistik bireylerin beyin gelişimlerinde yaygın anomalilerin olduğunu öne sürmekte ve yine işlevsel görüntüleme çalışmaları frontal lob ve amigdalayı içeren nöral yollardaki disfonksiyonu vurgulamaktadır (36, 44, 85).

Çalışmadaki hastaların tedavi öncesi belirlenen perfüzyon düzeyleri açısından iki hemisfer arasında ya da sağ-sol herbir çalışma bölgesinin birbiriyle karşılaştırılmasında farklılık bulunmadı. Normalde sol frontal lob sağ frontal lobdan daha büyüktür ve sol/sağ asimetrisi olarak isimlendirilir. Otizm ve mental retardasyon tanısı alan grublarda sol/sağ asimetrisinin ters olduğu ve otizm tanısı alanların sağ frontal loblarının mental retardasyonlu hastalardan daha büyük olduğu bildirilmiştir. Birçok SPECT çalışmasında da anormal beyin asimetri örüntüsünün solda serebral kan akımı azalmasına neden olduğu göstermiştir ki bu da otizmde serebral lateralizasyonda gelişimsel bozukluk hipotezini desteklemektedir (28, 41, 49, 64). Bunun yanında otistik hastalarda dil algısında atipik işlevsel asimetri görülmüştür. Sonuçlar otizmde dil için atipik dominans eğilimi olabileceğini düşündürmektedir. Dil ediniminde kritik dönemler sol hemisfer gelişimi ile denk düşmektedir. Alternatif olarak, otizmde dil daha güçlü olarak sağ hemisferin katılımını kullanabilir, çünkü dil gelişimi gecikmiştir (44, 82). Bulgularımızda farklı olarak hemisferler arasında anormal perfüzyon düzeyleri açısından fark bulunmadı.

Tedavi başlangıcı ve risperidon tedavisine başladıktan 12 hafta sonra beyin kan akımındaki değişimleri karşılaştırdığımızda, bilateral prefrontal korteks perfüzyonunun belirgin şekilde arttığı tespit edildi ($p<0.05$). Frontal korteks, pariyetal korteks, medial temporal korteks ve bazal ganglionlarda tedavi öncesine göre bazı olgularda fark izlenmekle birlikte tüm grupta fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Otizmde bölgesel serebral kan akımı değişikliğine ilişkin kanıtlar olmasına karşın, konu ile ilgili yazın bilgisi gözden geçirildiğinde antipsikotik ilaç tedavisinin kortikal aktiviteyi nasıl etkilediği ve kortikal aktivite ile düzelme gösteren belirti dağılımı arasındaki ilişkinin ele alındığı bir araştırmaya rastlamadık. Ancak şizofrenik hastalarda risperidon tedavisi öncesi ve sonrası SPECT veya PET ölçümleri ve belirti değişiklikleriyle olan ilişkinin çalışıldığı az da olsa araştırma yazıları bulunmaktadır (15, 53, 75, 78). Şizofrenik hastalarda bölgesel serebral kan akımının değiştiğine ilişkin kanıtlar olmasına karşın tedaviyi izleyen kortikal aktivite ile psikiyatrik belirtilerdeki değişiklikler arasındaki ilişki hakkında çok az çalışma bildirilmiştir. Şizofrenlerde risperidon tedavisini izleyen belirti dağılımındaki

değişikliklerle kortikal perfüzyondaki değişimler arasındaki ilişkiyi araştıran bir PET çalışmasında pozitif semptomlardaki değişikliğin frontal ve temporal lob aktivitesiyle doğrudan ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Risperidon tedavisinden sonra frontal ve temporal aktivite azalmasından dolayı klinik düzelme olduğu düşünülmüştür. Bunun tam tersi olarak şizofrenik hastalarda bellekteki defisit, negatif semptom ve bilişsel işlevlerdeki bozulmayı frontal kortekste hipodopaminerjik fonksiyonlara bağlayan ve risperidon tedavisi sonrası özellikle de prefrontal bölgede perfüzyon artışı bildirilen çalışmalara da rastlanmaktadır. Ancak frontal korteksde D_2 ve D_3 reseptörü oldukça azdır. Frontal kortikal aktivite artışı görülmesinin nedeni D_2 reseptör antagonizması, inhibitör GABA nöronlarının aktivitesinin azalması yolu ile serotonerjik aktivitenin düzenlenmesi olabileceği bildirilmiştir (53). Risperidon tedavisinden sonra prefrontal bölge aktivasyon artışı bilişsel işlevlerin düzelmesine yardımcı olmuştur (15, 53). Risperidonun yüksek 5HT₂/D₂ oranı şizofreninin negatif semptomlarına ve otizmin sosyal, emosyonel sorunlarına olumlu etki yaptığı bildirilmiştir. Zaten otizmdeki bilişsel ve davranışsal bozuklukların serotonin dengesizliğiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (67). Çalışmamızda bilateral prefrontal korteksde risperidon tedavisi sonrası anlamlı düzeyde perfüzyon artışı görüldü. Tedavi sonrası prefrontal bölgedeki rCBF değişimiyle klinik değişimin ilişkisine baktığımızda sol prefrontal bölgeyle insanları görmezden gelme tutumu arasında güçlü pozitif korelasyon vardı. Sağ prefrontal bölgede perfüzyon değişimiyle duygu paylaşımı, kirli ve uygun olmayan tuvalet alışkanlığı, tuhaf yüz, duruş ve yürüyüş, ajitasyon, uygun mimik olmayışı ve normal dışı göz iletişimi arasında güçlü pozitif ilişki belirlendi. Risperidon tedavisi öncesi ve sonrası genel olarak psikometrik değerlendirmelerde anlamlı değişim gösteren belirtilere baktığımızda ise bunların dışında sosyal etkileşim becerileri, iletişime girme çabası, sözel ve sözel olmayan iletişim, nesnelerle anormal ilişki, engellenmeye ve değişikliğe direnç, dikkat eksikliği, işitsel uyranlara garip tepkiler ve duygusal tepkilerde düzelme gösterilmiştir. Bu sonuçlar risperidon tedavisi sonrası klinik değişimle prefrontal bölge perfüzyon düzelmesi arasındaki ilişkiyi desteklemekle birlikte klinik değişimi etkileyen başka faktörler de olduğunu ve perfüzyon düzelmesinin önemli olmasına karşın tüm klinik değişimi açıklamada yetersiz kaldığını düşündürdü. İlgili yazın bilgisinde sıkça rastladığımız beyinde bölgesel lezyonlardan çok otizmde yayılmış anomalilerin bölgeler arası bağlantıyı bozabileceği ve belirli asosiyasyon alanlarında metabolik anomalilere yol açabileceği hipotezini bulgularımız destekliyor görünmektedir. Tedavi sonrası yapılan psikometrik değerlendirmelerden en anlamlı değişim ÇODÖ'de

görülmeye karşı rCBF değişiminin klinik değişimle korelasyonuna bakıldığında prefrontal bölgedeki perfüzyon değişimiyle klinik düzelme ilişkili bulunmadı. Bu sonuç ÇODÖ'nin duyarlılığıyla da ilgili olabilir. Bazı yayınlarda kısa süreli (8 hafta) risperidon tedavisi sonrası ÇODÖ'nin değişiklikleri belirlemede yeterince duyarlı olmadığını bildirmektedirler (67).

Çalışmamızda tedavi sonrası klinik ve SPECT değerlendirmesinde, inceleme bölgelerinde rCBF değişiminin klinik değişimle ilişkisini belirlemek için Davranış Değerlendirme Ölçeği (The Behavioral Summarized Evaluation - DDÖ) ve Çocuk Otizm Değerlendirme Ölçeği (ÇODÖ) herbir maddesinde ortaya çıkan değişimden yararlandık (tedavi öncesi skor değeri — tedavi sonrası skor değeri). Buna göre DDÖ ile karşılaştırıldığında sol prefrontal bölgedeki perfüzyon değişimiyle insanları görmezden gelme tutumunda değişim arasında güçlü pozitif ilişki vardı. Tedavi sonrası sağ prefrontal bölgede % olarak perfüzyon değişim oranıyla duygu paylaşımı, kirli ve uygun olmayan tuvalet alışkanlığı, tuhaf yüz, duruş ve yürüyüş, ajitasyon, uygun mimik olmayışı arasında güçlü pozitif ilişki tespit edildi. Bulgularımız literatür bilgileriyle uyumlu bulundu (85). İletişim ve sosyal etkileşimde bozulma anterior singulat girusu da içeren sol medial prefrontal alanlarda değişmiş rCBF ile ilişkilendirilmektedir. Nörolojik görüntüleme çalışmalarının ortaya çıkardığı gibi zihinsel durumları yükleme becerisi medial prefrontal korteks tarafından yönetilmektedir. Sol anterior singulat alanı, temporal lob ve orbito-frontal korteksten afferentler almaktadır ve yüksek bilişsel fonksiyon, afektin tanınması ve ifade edilmesi ile ilgili göstergeleri vardır. Bunlar da otizmde eksik olan fonksiyonlardır (85). Araştırmamızda prefrontal bölgeyle ilişkili bulduğumuz klinik görünümlere ek olarak bu bölgeyle ilişkilendirilen başka semptomlar da bildirilmiştir. Tüm PET çalışmaları sol medial prefrontal kortekste sıra dışı bir aktivasyon örüntüsü göstermektedir ki otizmde nöral devrelerin dezorganize olmasıyla ilişkilendirilmektedir. Özellikle dikkat ve sözel öğrenme görevleri sırasında, zihin kuramı görevleri sırasında medial prefrontal kan akımında azalma bildirilmiştir. Yine dil ve işitsel işlevlerde normalde aktive edilmeyen sol anterior singulat girus otistiklerde aktivasyon göstermiştir (18, 36, 82).

Araştırma sonucumuzda sol frontal korteksteki perfüzyon değişim oranıyla ise zayıf sosyal etkileşim, etkinlik başlatmada yetersizlik ve özellikle de davranışlardaki kararsızlık ($p < 0.001$) arasında çok güçlü negatif ilişki görüldü. Bu sonuç frontal bölge perfüzyon artışıyla sosyal etkileşim, etkinlik başlatma ve davranışlarda kararsızlıkta düzelme arasında ters ilişki olduğunu düşündürmektedir. Nesneleri yineleyici biçimde kullanma ve jestleri taklit

etmemeyle pozitif ilişki vardı. Sağ frontal korteks işitsel uyarılara garip tepkiler verme davranışındaki değişimle pozitif ilişki bulundu. Birçok çalışmada frontal bölgenin perfüzyon patolojileri dildeki bozukluklar, bozuk yürütücü işlevler ve duysal uyarılara anormal tepkilerle ilişkilendirilmiştir. Birkaç çalışma insular korteksin karmaşık duysal bilgiyi işlemede önemli olduğunu, bu alandaki disfonksiyon duysal uyarının anormal entegrasyonundan dolayı duysal uyarılara anormal tepkilerin verilmesine neden olabileceğini bildirmektedir (85). Tedavi almayan şizofrenlerde yapılan çalışmalarda yürütücü fonksiyonlarda hipofrontaliteye (frontal aktivite düşüklüğü) bağlı zayıflık bildirilmektedir. Yine de bazı şizofrenik hastalarda hiperfrontalite de gösterilmiştir. Ancak yüksek bilişsel fonksiyonlar için frontal aktivitenin önemi büyüktür. Uzun süreli risperidon tedavisi sonrası prefrontal perfüzyon artışı ve bilişsel fonksiyonlarda klasik nöroleptiklere oranla belirgin düzelme konusunda bildirilen çalışmalar tutarlıdır. Ancak kısa dönemli çalışmalarda risperidon ve nörodolün frontal kortekste aktivite düşüşü gösterdiği ve aralarında fark olmadığı bildirilmiştir (78, 53, 54).

Sol pariyetal bölgede perfüzyon değişimiyle duygu paylaşımında yetersizlik ve değişikliğe dirençde değişim arasında negatif ilişki tespit edildi. Sağ pariyetal korteksdeki değişimle başkalarının ses ve mimiklerini taklit etmeme arasında da negatif ilişki vardı. Bu bulgular pariyetal korteksde perfüzyon artışıyla klinik düzelme arasında ters ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Sol medial temporal korteksde perfüzyon değişimiyle ise cansız nesnelerle alışılmadık ilişki arasında güçlü pozitif korelasyon vardı. Sağ medial temporal bölgeye baktığımızda engellenme ve değişikliğe direnç, uygun mimiklerin olmayışında tedavi sonrası değişimle pozitif ilişki görüldü. Bulgularımızın bir kısmı literatür bilgileriyle uyumludur. Temporal lob disfonksiyonuna bağlı olarak otistik bozukluğu olan hastalarda sosyal duruma uygun duyguyu anlama ve adlandırmada oldukça sınırlılık belirlenmiştir. Başkalarıyla etkileşim sırasında uygun duygulanımda sınırlılık ve duygu belirten yüz ifadelerini öğrenmede ve uygulamada güçlük bildirilmiştir. Engellenme ve değişikliğe direnç, aynılıkta ısrar medial temporal bölgeyle ilişkilendirilmiştir. Basmakalıp ve rijid davranışlarla ilişkili olarak aynılık için obsesif istek ile sağ medial temporal lobda değişmiş rCBF arasında bir korelasyon bulunmuştur. Otistik bireyler yeni bilgiye normal bir şekilde yönelmemektedir. Hipokampal alanın bilinen bellek formasyonu rolüne ek olarak yeni bilgiyi algılayan ve tepki veren limbik kortikal ağın da temel bir bileşeni olduğu bildirilmiştir. Bu bölgelerdeki değişmiş rCBF

yeniye yönelmede eksikliğe neden olabilmektedir. Amigdala-hipokampal bölge için literatür bilgilerinde tutarlı olarak bildirilen sosyal iletişim ve beceriler, duygu paylaşımında yetersizlik araştırmamızda beklendiğinden daha az ilişkili görüldü. Bu bölge lezyonu, duygusal bağlanma derecesini ve çevresel uyaranlara davranış belirlemede zayıflığa neden olmaktadır. Duygusal yüz ifadelerinin tanınmasını bozmakta ve otistik bireylerin duygusal olarak ilişkili uyaranların görsel algılarıyla bağlantı kurma becerilerindeki bozukluk ile ilişkili bulunmuştur (8, 85, 104, 107). Bulgularımızda görülen sağ medial temporal bölge perfüzyon değişimi ile nesnelerle anormal ilişkinin azalması, uygun yüz ifadesi ve mimiklerin olması, çevreye ilgi artışı sosyal iletişim becerileri ve duyguları paylaşabilme ile ilişkili olabilir.

Sol bazal gangliondaki perfüzyon değişimiyle tedavi sonrası otizmde belirgin olan yalnızlığa eğilimde değişim arasında güçlü pozitif ilişki vardı. Sağ bazal ganglion perfüzyon değişimiyle ise risperidon tedavisi sonrası kendine zarar verici davranışlar ve aynılıkta ısrarlı davranışda değişim arasında güçlü pozitif ilişki görüldü.

ÇODÖ ile tedavi sonrası perfüzyon değişimleri karşılaştırıldığında; sol frontal korteksle dinleme tepkisinde değişim arasında pozitif ilişki tespit edildi. Sağ frontal korteksle ise duygusal tepkiler ve özellikle de nesne kullanımında ($p < 0.001$) değişimle çok güçlü pozitif ilişki görüldü. Sağ pariyetal bölgedeki perfüzyon değişimiyle ise insanlarla ilişki ve duygusal tepkilerde değişim arasında pozitif korelasyon vardı. Sol bazal gangliondaki perfüzyon değişimiyle de ses, hareket ve mimikleri taklit etme arasında, sağ bazal ganglion perfüzyon değişimiyle değişikliğe uyum arasında pozitif ilişki görüldü. Bu değerlendirmede bilateral prefrontal bölge, sol pariyetal bölge ve bilateral temporal bölgelerdeki perfüzyon değişimiyle klinik değişim oranları arasında ilişki bulunamadı.

Araştırma bulgularımızı değerlendirirken otizmin heterojen görünümü ve etiolojisindeki belirsizliklere ışık tutmayı amaçladık. Ancak sonuçlarımızı ve konuyla ilgili yazın bilgisini gözden geçirdiğimizde bu konuyla ilgili bilinmeyenlerin boyutu daha belirginleşmiştir. Risperidonun beyin perfüzyonuna etkisi ve bunun belirtilerle ilişkisini anlamak için yaptığımız literatür taramalarında şizofrenlerde haloperidolle karşılaştırmalı SPECT ve PET çalışmalarına rastladık. Şizofrenlerde risperidon etkisini bulgularımızla karşılaştırdığımızda perfüzyon artışının her zaman düzelme anlamına gelmediğini görüyoruz. Uzun süre tipik nöroleptik alan hasta grubunda özellikle bazal ganglionlarda perfüzyon artışı istenmeyen motor yan etkilerle bağlantılı bulunmuştur. Haloperidol, sol putamen ve posterior

singulatta önemli derecede daha fazla bölgesel kan akımında artışa ve frontal bölgede belirgin bölgesel kan akımında azalmaya neden olurken, risperidon da haloperidole göre belirgin şekilde serebellumda bilateral bölgesel kan akımında azalmaya neden olmaktadır. Haloperidol tedavisi ise motor fonksiyonlarla ilişkilendirilen serebellar yapıda perfüzyon artışına neden olmaktadır. Risperidonun bazal ganglionlardan çok limbik sistemi daha güçlü etkilemesi nedeniyle de motor yan etki riskini azalttığı bildirilmiştir (53, 75, 78). PET çalışmalarında EPS ortaya çıkma riski için striatal D_2 ve $5HT_{2A}$ reseptör işgal oranlarının önemi üzerinde durulmuştur ve D_2 reseptörlerinin % 80'nin üzerinde blokajının bu riski arttırırken eş zamanlı $5HT_{2A}$ reseptörü blokajının bu etkiyi azalttığı bildirilmiştir. Bunun yanında bu grubun dopaminerjik reseptör blokajı bazal ganglionla karşılaştırıldığında limbik sistemde çok daha belirgindir (20, 37).

Bu çalışmalarda görüldüğü gibi risperidon tedavisinin perfüzyonu düzenlemesi reseptör düzeyinde ki etkisiyle bağlantılı görülmektedir. Şizofrenlerde yapılan çalışmalarda risperidon tedavisi sonrası bazı bölgelerde perfüzyonda artma, bazı bölgelerde azalma yaparak semptomlarda iyileşme sağlamaktadır. Araştırmamızda tedavi sonrası anlamlı düzeyde perfüzyonda azalma görülmemesine karşın perfüzyon-belirti korelasyonuna baktığımızda sol frontal korteksin ve sol pariyetal korteksin perfüzyon artışı ile negatif korelasyonu görülmüştür. Perfüzyon artışı ilişkili klinik belirtileri olumsuz etkilediği düşünülmüştür. Şizofren hastalarda risperidon tedavisine bağlı pozitif semptomlarda belirgin düzelme bildirilmiştir. Pozitif semptomlardan özellikle temporal lob hiperaktivasyonunun sorumlu olduğu bildirilmektedir. Özellikle de sol superior ve anterior temporal perfüzyon artışı üzerinde durulmaktadır (53, 54).

Bizim hasta grubumuzda ise literatürle uyumlu olarak medial temporal bölgede belirgin hipoperfüzyon tespit edildi. Risperidon tedavisi sonrası ise şizofrenlerde görülenin aksine perfüzyonda artma oldu. Temporal lob perfüzyonunda artma otizme ait birçok semptomda düzelmeye de ilişkilendirildi.

İnsan beyninin normal gelişiminde farklı bölgeler kendine özgü farklı dinamik olgunlaşma süreçlerinden geçmektedir. Ancak, otizmde elde edilen kanıtlar beyin gelişimde yayılmış anomalilerin olduğunu göstermektedir. Bunlar da bölgeler arası bağlantıyı bozabilir ve belirli asosiyasyon alanlarında metabolik anomalilerle sonuçlanabilir (6, 121). Şizofren hastalarda yapılan çalışmaların ışığında çalışmamızın sonuçlarını değerlendirirken klinik görünümde benzer değişiklikler olmasına karşın risperidonun perfüzyon değişikliği üzerinde

etkisinde farklı sonuçlar olduğunu gördük. Şizofrenlerde temporal ve bazen de özellikle kısa süreli tedavilerde frontal bölgede perfüzyon azalmasıyla semptomların düzeldiğini bildiren yayınlar göz önüne alındığında risperidonun etkisi reseptör düzeyinde nörotransmitterlere olan etkisi sonrasında perfüzyon regülasyonu şeklinde olabilir. Otizmde işlevsel görüntüleme yöntemleri sırasında dışarıdan verilen uyarılara kontrol gruplarından farklı bölgeleri aktive ederek yanıt verdikleri düşünülürse, bulgularımız beyin kan akımı azalması dışında klinik görünümünün anormal işleyişle ilgili olabileceğini ve asosiyasyon korteksinde anormal bağlantıları desteklediğini düşündürmektedir. Otizmde son dönem nörobiyolojik çalışmalar fMRI çalışmalarının “tek nöronal defekt-tek davranışta defisit” yaklaşımının aksine çoklu yapısal ve sistemik serebrum ve serebellumu içeren yaygın disfonksiyonları desteklemektedir. Nörobiyolojik çalışmaların desteklediği multifonksiyonel yapılardaki gelişimsel defektlerin (serebellum ve frontal korteks gibi) multiple fonksiyon bozukluğuna ve otizmdeki klinik görünüme nasıl neden olduğunu daha iyi açıklamaktadır. Fonksiyonel çalışmalarda anlama ve bellek fonksiyonları sırasında fronto-serebellar aktivasyonun, görsel-mekansal dikkat ve problem çözme becerileri sırasında frontoparietal ve serebellar aktivasyonun eş zamanlı ve koordine olması gerekmesine karşın bu işlevler sırasında aktivasyonlarında anormallikler bildirilmiştir (2). Benzer şekilde şizofrenlerde yapılan fonksiyonel çalışmalarda tek bir bölgeye ait semptom dağılımından çok bölgeler arası asosiyasyona bağlı işlevsel patolojilerden söz edilmektedir. Daha çok üzerinde durulan fronto-temporal bağlantılarda disfonksiyona bağlı sorun olduğu yönündedir. Şizofrenik hastalar frontal lob aktivasyonu gerektiren işlemler sırasında yapılan işlevsel görüntüleme çalışmalarında temporal lob aktivasyonunda azalma göstermektedir (53, 54). Bu sonuçlar şizofrenlerle yapılan çalışmalarda temporal aktivite artışı bulgularını desteklemiyor görünmektedir. Daha çok temporal bölge disfonksiyonu olarak değerlendirmek uygun olabilir. Kortikal bağlantılar ve bunun oluşturduğu koordine çalışmayı sağlayan asosiyasyon sistemi, gelişimin erken dönemlerinde multiple lezyona bağlı olarak bu sistemlerde aksama olduğunu ileri süren hipotez otizmin zengin klinik görünümünü ve işlevsel görüntüleme yöntemleri sonuçlarındaki çeşitliliği daha iyi açıklamaktadır. Çalışmamızda bütün bölgelerde tedavi sonrası perfüzyon artışı görülmesine karşın sadece prefrontal bölgedeki artış anlamlı düzeyde bulundu. Bu hipotez doğrultusunda düşünüldüğünde olgu serimizde prefrontal korteks perfüzyon artışıyla ilişkili bulunan semptomların dışında da belirgin düzelme gösteren semptomların olması şaşırtıcı değildir.

SPECT ile semikantitatif değerlendirme mutlak semikantifikasyonla risperidonun serebral kan akımına etkisini inceleme gereği mevcuttur. Olgu sayımızın azlığı, kontrol grubunun olmayışı, otizmin klinik görünümü ve işlevsel görüntüleme yöntemlerinde hetorejen bulgular, bu konuda yapılan çalışma olmaması sonuçların değerlendirilmesinde sınırlılıklara neden oldu. Konuyla ilgili yazın bilgisinde bu alanda tedavi öncesi ve sonrası SPECT karşılaştırılması ve belirti ilişkisinin araştırılması konusunda çalışmaya rastlamadığımızdan bu anlamda sonuçlarımızın yazın bilgisine katkıda bulunacağını düşünüyoruz. Ancak daha geniş olgu serilerinde mutlak kan akımı ölçümü yapan PET gibi yöntemlerle benzer desende çalışmanın yapılması ve elde edilen sonuçların karşılaştırılması gerekmektedir. Bu amaçla yapılan çalışmaların otizmin etiyolojindeki bu karmaşık görünümü aydınlatacağını düşünüyoruz.



6. SONUÇ

Bu araştırmada otizmde risperidon tedavisi sonrası ilgili yazın bilgisinde bildirilen değişikliklere ek olarak zayıf sosyal etkileşim, kendiliğinden etkileşime girememe, iletişim kurmaya çalışmama, duygudurum güçlükleri ile sözel ve sözel olmayan iletişim becerilerinde anlamlı fark bulunmuştur. Risperidon tedavisi sonrası çok sık bildirilen basmakalıp davranışlarda azalma çok az düzeydeydi ve istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bulunmamıştır.

Bölgesel beyin kan akımı (rCBF) değerlendirmesinde tedavi öncesi medial temporal, prefrontal korteks ve bazal ganglionlarda daha belirgin olmakla birlikte hastalarda tüm bölgelerde değişik düzeylerde hipoperfüzyon tespit edilmiştir. Hemisferlerin perfüzyon bozukluğu düzeyleri karşılaştırıldığında atipik dominansı destekleyen sağ ve sol hemisfer perfüzyon patolojileri arasında fark görülmemiştir.

Risperidon tedavi sonrası SPECT değerlendirmesinde tedavi öncesine göre sadece prefrontal bölge perfüzyon değişimi anlamlı düzeyde bulunmuştur.

Risperidon tedavisi öncesi ve 12 hafta sonra değerlendirmede tedavi sonrası rCBF ile belirtilerde değişim arasında ilişki görülmüştür. Sadece anlamlı düzeyde perfüzyon değişimi gösteren bilateral prefrontal korteksle korelasyonu bulunan belirtilerin dışında da tedavi sonrası anlamlı düzelme gösteren belirtiler olduğu görülmüştür. Prefrontal bölge ve ilişkili semptomlar özerk olarak ele alındığında sonuçları yorumlamakta yetersiz kalmıştır. Bu araştırmada serebral kan akımı değişimi ile klinik düzelme arasında bir ilişki olmakla birlikte başka faktörler de klinik düzelmeyi etkiliyor olabilir. Araştırma bulguları otizmde bildirilen yaygın serebral lezyonlar ve bölgelerin birbirleriyle bağlantılarında disfonksiyona bağlı perfüzyon-belirti değişiminin korelasyonu etkilediği şeklinde yorumlanmıştır.

7. ÖZET:

Bu araştırmada yaygın gelişimsel bozukluğu olan çocukların antipsikotik ilaç tedavisi öncesi ve sonrası tek foton emisyon tomografisi (SPECT) bulgularında, klinik görünümde değişimleri gözlemlemek ve klinikteki değişimle SPECT'deki değişiminin ilişkili olup olmadığını araştırmak hedeflenmiştir.

Bu amaçla DSM-IV tanı ölçütlerine göre yaygın gelişimsel bozukluk tanısı konan, antipsikotik ilaç tedavisi almayan ve antipsikotik ilaç başlanma gereksinimi olan 7 çocuk ve ergene risperidon tedavisi başlanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrasında SPECT çekimi karşılaştırılması yapılmıştır. SPECT ölçümleri beyinde her iki hemisferde 3 kesitte toplam 30 bölgede ilgi alanı çizilerek semikantitatif yaklaşımla kortikal kan akımı değerleri elde edilmiştir.

Risperidon tedavisi öncesi araştırmaya alınan tüm hastalarda bilateral medial temporal kortekste değişik derecelerde hipoperfüzyon tespit edilmiştir. Bunun dışında prefrontal korteks ve bazal ganglionlarda daha yaygın olmakla birlikte frontal ve parietal kortekste de hipoperfüzyon belirlenmiştir.

Risperidon tedavisi sonrası bölgesel serebral kan akımı (rCBF) artışı tedavi öncesine göre bilateral prefrontal kortekste anlamlı düzeyde bulunmuştur. Tedavi sonrası rCBF ile belirti değişimi arasında korelasyon araştırıldığında bulguların bu ilişkiyi desteklediği görülmüştür. Diğer kortikal alanlarda ilaç tedavisi yanıtı ile anlamlı korelasyon olmaması olgu sayısının sınırlı olmasına bağlı olabileceği gibi başka faktörler de klinik değişimi etkilemiş olabilir. Bu ön sonuçların otizm tedavisinde patofizyolojiyi aydınlatmada katkısının bulunduğu ve bu alandaki çalışmaların daha geniş olgu serisinde tekrarlamalara ihtiyaç olduğu görülmüştür.

8. KAYNAKLAR

1. Akçakın M: Otizmi olan çocukların izleme çalışmalarını gözden geçirme. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 7: 189-197, 2000
2. Akshoomoff N, Pierce K, Courchesne E: The neurobiological basis of autism from a developmental perspective. Development and Psychopathology 14: 613-634, 2002
3. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Dördüncü baskı. Washington DC, APA., 1994.
4. Anderson L, Campbell M: The effect of haloperidol on discrimination learning and behavioral symptoms in autistic. J Autism Dev Disord 19:227-239, 1989
5. Attwood T: Asperger's Syndrome: A Guide for Parents and Professionals (London). 1998
6. Bailey A, Luthert P, Dean A, Harding B, Janota I, Montgomery M, Rutter M, Lantos P: A Clinicopathological study of autism. Brain 121: 889-905, 1998
7. Baron-Cohen S, Ring HA, Moriarty J: Recognition of mental state term. Clinical findings in children with autism and a functional neuroimaging study of normal adults. Br J Psychiatry 165 (5): 640-9, 1994
8. Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S: Social intelligence in the normal and autistic brain: An fMRI study. Eur J Neurosci 11: 1891-1898, 1999
9. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Cox A: Early identification of autism by The Checklist for Autism in Toddlers (CHAT). J R Soc Med 93: 521-525, 2000
10. Barthelemy C, Adrien JL, Tanguay P: The Behavioral Summarized Evaluation: Validity and reliability of a scale for the assessment of autistic behavior. J Autism Dev Dis 20: 189-203, 1980
11. Bauman ML, Kemper T: Histoanatomic observation of the brain in early infantile autism. Neurology 35: 866-874, 1985
12. Bauman ML: Autism: Clinical features and neurobiological observations: Neurodevelopmental Disorders. Tager-Flusberg H. (ed.) MIT press, Cambridge 1999, S: 383-399
13. Bellinghen MV, Troch C: Risperidone in treatment of behavior disturbances in children and adolescents with borderline intellectual functioning: A double-blind, placebo-controlled pilot trial. J Child Adolesc Psychopharmacology 11: 5-13, 2001
14. Belmonte M, Carper R: Neuroanatomical and neurophysiological clues to the nature of autism: Neuroimaging in Child Neuropsychiatric Disorders: Bernard Garreau (ed). 1998, S: 157-171

15. Berman I, Merson A, Sison C, Allan E, Schaefer C, Loberboym M, Losonczy MF: Regional cerebral blood flow changes associated with risperidone treatment in elderly schizophrenia patients: A pilot study. *Psychopharmacol Bull* 32: 95-100, 1996
16. Berument S, Rutter M, Lord C: Autism Screening Questionnaire diagnostic validity. *Br J Psychiatry* 175: 444-451, 1999
17. Beversdorf DQ, Anderson JM, Manning SE, Anderson SL: Brief report: Macrographia in high functioning adults with autism spectrum disorder. *J Autism Develop Disord* 31: 97-101, 2001
18. Boddaert N, Zilbovicius M: Functional neuroimaging and childhood autism. *Pediatr Radiol* 32: 1-7, 2002
19. Bolton PF, Griffiths PD: Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. *Lancet* 349: 392-395, 1997
20. Buck ML: Using the atypical antipsychotic agents in children and adolescents. *Pediatr Pharm* 7 (8), 2001
21. Buitelaar JK, Gaag RJ, Cohen-Kettenis P, Melman TM: A randomized controlled trial of risperidone in the treatment of aggression in hospitalized adolescents with subaverage cognitive abilities. *J Clin Psychiatry* 62: 239-248, 2001
22. Buitelaar JK, Willemsen-Swinkels SHN: Medication treatment in subjects with autistic spectrum disorders: *Eur Child Adolesc Psychiatry* 9: I/85-I/97, 2000
23. Buitelaar JK: Open-label treatment with risperidone of 26 psychiatrically-hospitalized children and adolescents with mixed diagnoses and aggressive behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 10: 19-26, 2000
24. Campbell M, Adams P, Perry R, Spencer EK, Overall JE: Tardive and withdrawal dyskinesia in autistic children: A prospective study. *Psychopharmacol Bull* 24: 251-255, 1988
25. Campbell M, Armenteros JL, Malone RP, Adams PB, Eisenberg ZW, Overall JE: Neuroleptic-related dyskinesias in autistic children: A prospective, longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36: 835-843, 1997
26. Campbell M, Schopler E, Cueva JE: Treatment of autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 134-143, 1996
27. Catafau AM: Brain SPECT in clinical practice. Part 1: Perfusion. *J Nuc Med* 42: 259-271, 2001
28. Chiron C, Leboyer M, Leon F, Jambaque I, Nuttin C, Syrota A: SPECT of the brain in childhood autism: Evidence for a lack of normal hemispheric asymmetry. *Dev Med Child Neurol* 37: 849-860, 1995

29. Cohen DJ, Towbin K, Mayes L, Volkmar FR: Issues in the classification of pervasive and other developmental disorders: Toward DSM IV. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 25: 213-220, 1986
30. Cohen S: An assessment of violence in a young man with Asperger's syndrome. *J Child Psychol Psychiat* 29: 351-360, 1988
31. Conners CK: Rating scales for use in drug studies of children. *Psychopharmacol Bull* 23: 24-84, 1973
32. Conners CK: Symptom patterns in hyperkinetic, neurotic, and normal children. *Child Dev* 41: 667-682, 1970
33. Courchesne E, Press GA, Yeung-Courchesne RY: Parietal lobe abnormalities detected with MR in patients with infantile autism. *A J R* 160: 387-393, 1993
34. Courchesne E, Saitoh O, Yeung-Courchesne RY, Press GA, Lincoln AJ, Haas RH, Schreibman L: Abnormality of cerebellar vermal lobules VI and VII in patients with infantile autism: Identification of hypoplastic and hyperplastic subgroups with MR imaging. *Am J Roentgenology* 162: 123-130, 1994
35. Courchesne E, Yeung-Courchesne BA, Press GA, Hesselink JR, Jernigan TL: Hypoplasia of cerebellar vermal lobulus VI and VII in autism. *N Engl J Med* 318: 1349-1354, 1988
36. Critchley HD, Daly EM, Bullmore ET: The functional neuroanatomy of social behaviour: Changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expression. *Brain* 123: 2203-2212, 2000
37. Çetin M, Turgay A: Modern psikofarmakolojinin ellinci yılında klorpromazinden günümüze antipsikotik tedavinin dünü, bugünü. *Bull Clin Psychopharmacol* 12: 211-226, 2002
38. DiLavore PC, Lord C, Rutter M: The Pre-Linguistic Autism Diagnostic Observation Schedule. *J Autism Dev Disord* 25:355-379, 1995
39. Erermiş S, Tamar M: Çocuk ve ergenlerde atipik nöroleptiklerin kullanım alanları. *Bull Clin Psychopharmacol* 11: 219-224, 2001
40. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S: Practice parameter: Screening and diagnosis of autism. *Neurology* 55: 468-479, 2000
41. Findling RL, Maxwell K, Wiznitzer M: An open clinical trial of risperidone monotherapy in young children with autistic disorder. *Psychopharmacol Bull* 33: 155-159, 1997,
42. Findling RL, McNamara NK, Branicky LA: A double-blind pilot study of risperidone in treatment of conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39: 509-516, 2000
43. Findling RL: Dosing of atypical antipsychotics in children and adolescents: Primary care companion. *J Clin Psychiatry* 5: 10-13, 2003

44. Frank Y, Pavlakis SG: Brain imaging in neurobehavioral disorders. *Pediatr Neurol* 25: 278-287, 2001
45. Gilchrist A, Green J, Cox A, Burton D, Rutter M: Development and current functioning in adolescents with Asperger syndrome: A comparative study. *J Child Psychol Psychiatry* 42: 227-240, 2001
46. Gillberg CA: *Guide to Asperger Syndrome* (United Kingdom), 2002
47. Glascoe FG: Parent's concerns about children's development: Prescreening technique or Screening Test. *Pediatrics* 99: 522-528, 1997
48. Glascoe FP, Byrne KE, Ashford LG: Accuracy of The Denver-II in Developmental Screening. *Pediatrics* 89: 1221-1225, 1992
49. Gordon I: Cerebral blood flow imaging in paediatrics: A review. *Nuclear Medicine Commun* 17: 1021-1029, 1996
50. Goyette CH, Conners CK, Ulrich RF: Normative data on revised Conners' Parent and Teacher Rating Scales. *J Abnorm Child Psychol* 6: 221-236, 1978
51. Hendren RL, Backer I, Pandina GJ: Review of neuroimaging studies of child and adolescent psychiatric disorders from the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39: 815-828, 2000
52. Holman BL, Devous MD: Functional brain SPECT: The emergence of a powerful clinical method. *J Nuc Med* 33: 1888-1904, 1992
53. Honey GD, Bullmore ET, Soni W: Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *PNAS* 96: 13432-13437, 1999
54. Honey GD, Fletcher PC, Bullmore ET: Functional brain mapping of psychopathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72: 432-439, 2002
55. Horrigan JP, Barnhill J: Risperidone and Explosive Aggressive Autism. *J Autism Develop Disord* 27: 313-323, 1997
56. Hunsinger DM, Nguyen T, Zebraski SE: Is there a basis for novel pharmacotherapy of autism? *Life Sci* 67: 1667-1682, 2000
57. Kidd PM: Autism An Extreme Challenge to Integrative Medicine. *Altern Med Rev* 7: 292-316, 2002
58. Korkmaz B: *Pediatric Davranış Nörolojisi* (Emek, İstanbul). 2000. S:129-164
59. Krug DA, Arick J, Almond P: Behavior Checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. *J Child Psychol Psychiatr* 21: 221-229, 1980

60. Levitt J, Blanton R, Capetillo-Cunliffe L, Guthrie D, Toga A, McCracken J: Cerebellar vermis lobules VIII-X in autism. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biol Psychiatry* 23: 625-633, 1999
61. Locascio J, Malone R, Small A: Factors related haloperidol response and dyskinesias in autistic children. *Psychopharmacol Bull* 27: 119-126, 1991
62. Lord C, Cook EH, Leventhal BL, Amaral DG: Autism spectrum disorders: Review *Neuron* 28: 355-363, 2000
63. Lord C, Rutter M, Le Couteur A: Autism Diagnostic Interview-Revised: A revised version of A Diagnostic Interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 24:659-685, 1994
64. Lotspeich LJ, Ciaranello RD: The neurobiology and genetics of infantile autism. *Int Rev Neurobiology* 35: 87-129, 1993
65. Malone PR, Maislin G, Choudhury MS, Gifford C, Delaney MA: Risperidone treatment in children and adolescent with autism: Short and long-term safety and effectiveness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41: 140-147, 2002
66. Malone RP, Sheikh R, Zito JM: Psychopharmacology: Novel antipsychotic medications in the treatment of children and adolescents. *Psychiatry Serv* 50: 171-174, 1999
67. Masi G, Cosenza A, Mucci M, De Vito G: Risperidone monotherapy in preschool children with pervasive developmental disorders. *J Child Neurol* 16: 395-400, 2001
68. Masi G, Cosenza A, Mucci M: Open trial of risperidone in 24 young children with pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40: 1206-1213, 2001
69. McCracken JT, McGough J, Shah B: Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 347: 314-321, 2002
70. McDougle CJ, Brodtkin ES, Naylor ST, Carlson DC, Cohen DJ, Price LH: Sertraline in adults with pervasive developmental disorders: A prospective open-label investigation. *J Clin Psychopharmacol* 18: 62-66, 1998
71. McDougle CJ, Holmes JP, Bronson MR, Anderson GM, Volkmar FR, Price LH, Cohen DJ: Risperidone treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: A prospective, open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36: 685-693, 1997
72. McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH: A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry* 55: 633-641, 1998
73. McKelvey JR, Lambert R, Mottron L, Shevell MI: Right-hemisphere dysfunction in Asperger's syndrome. *J Child Neurol* 10: 310-314, 1995

74. McKenna K, Gorden C, Lenane M, Kaysen D, Fahey K, Rapoport JL: Looking for childhood onset schizophrenia: The first 71 cases screened. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33: 636-644, 1994
75. Miller DD, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Ponto LLB, Hichwa RD: Comparison of the effect of risperidone and haloperidol on regional cerebral blood flow in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 49: 704-715, 2001
76. Miller LK: The Savant syndrome: Intellectual impairment and exceptional skill. *Psychol Bull* 125: 31-46, 1999
77. Minshew NJ, Luna B, Sweeney JA: Oculomotor evidence for neocortical system but not cerebellar dysfunction in autism. *Neurology* 52: 917-922, 1999
78. Molina V, Gispert JD, Reig S, Sanz J, Pascau J, Santos A, Palomo T, Desco M: Cerebral metabolism and risperidone treatment in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 60: 1-7, 2003
79. Mountz JM, Tolbert LC, Lill DW, Katholi CR, Liu HG: Functional deficits in autistic disorders: Characterization by technetium-99m-HMPAO and SPECT. *J Nucl Med* 36: 1156-1162, 1995
80. Murrey IPC, Ell PJ: Nuclear medicine in neurological and psychiatric diagnosis: Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. İkinci baskı. Murrey IPC (ed), 1998, S: 471-667
81. Murrey IPC, Ell PJ: Lipophilic tracers for the study of regional blood flow: Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. İkinci baskı. Murrey IPC (ed), 1998, S: 499-518
82. Müller RA, Behen ME, Rohermel RD: Brain mapping of language and auditory perception in high-functioning autistic adults: A PET study. *J Autism Dev Disord* 29: 19-31, 1999
83. Nicolson R, Awad G, Sloman L: An open trial of risperidone in young autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37:372-376, 1998
84. Nordin V, Gillberg C: The long-term course of autistic disorders: Update on follow-up studies. *Acta Psychiatr Scand* 97: 99-108, 1998
85. Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T, Sasaki M: Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain* 123: 1838-1844, 2000
86. Ozand PT, Al-Odaib A, Harbi SA: Autism: A review. *J Pediatric Neurology* 1: 55-67, 2003
87. Öner Ö, Kurtoglu F, Kerimoğlu E: Bir olgu örneği ile karmaşık gelişimsel bozukluğun ayırıcı tanısı. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 7: 25-34, 2000
88. Özcan ME: New approaches in treatment of autistic disorder. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 5: 205-210, 1998

89. Öztürk M: Çocukluk çağı ruhsal sorunları ve bozuklukları: Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Yedinci baskı. O Öztürk (ed) Hekimler yayın birliği, Ankara. 1997, S: 551-605
90. Özusta Ş: Otizm: Tanı ve ayırıcı tanı: Ben Hasta Değilim: Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarının Psikososyal Yönü: Aysel Ekşi (ed) Nobel Tıp, İstanbul. 1999, S: 259-270
91. Peral M, Alcamí M, Gilaberte I: Fluoxetine in children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38: 1472-1473, 1999
92. Perry R, Campbell M, Adams P: Long-term efficacy of haloperidol in autistic children continuous versus discontinuous drug administration. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28: 87-92, 1989
93. Peterson BS: Neuroimaging in child and adolescent neuropsychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34: 1560-1576, 1995
94. Piven J, Bailey J, Ranson BJ, Arndt S: An MRI study of the corpus callosum in autism. *Am J Psychiatry* 154: 1051-1056, 1995
95. Piven J, Berthier ML, Starkstein SE: Magnetic resonance imaging evidence for a defect of cerebral cortical development in autism. *Am J Psychiatry* 147: 734-739, 1990
96. Piven J, Palmer P, Jacobi D, Childnes D, Arndt S: Broader autism phenotype evidence from a family history study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry* 154: 185-190, 1997
97. Remington G, Sloman L, Konstantareas M: Clomipramine versus haloperidol in the treatment of autistic disorder: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Clin Psychopharmacol* 21: 440-444, 2001
98. Richters MM., Volkmar FR: Reactive attachment disorders of infancy and childhood: Child and Adolescent Psychiatry A Comprehensive Textbook: Üçüncü baskı. Lewis M (ed) Williams and Wilkins, Philadelphia. 2002, S: 597-603
99. Ringman JM, Jancovic J: Occurrence of tics in Asperger's syndrome and autistic disorder. *J Child Neurol* 15: 394-400, 2000
100. Ryu YH, Lee JD, Yoon PH, Kim DI, Lee HB, Shin YJ: Perfusion impairments in infantile autism on technetium-99m ethyl cysteinate dimer brain single-photon emission tomography: Comparison with findings MRI. *Eur J Nucl Med* 26: 253-9, 1999
101. Savaşır I, Şahin N: Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R) Uygulama Kitapçığı: Türk Psikologlar Derneği Ankara, 1995
102. Schmahmann JD, Sherman JC: The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 121: 561-579, 1998

103. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis R, Daly K: Towards objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disorder* 10: 91-103, 1980
104. Schultz R., Romanski LM., Tsatsanis K: Neurofunctional models of autistic disorder and Asperger syndrome: *Asperger Syndrome*. Klin A., Volkmar FR., Sparrow SS (Eds.), Guilford press, New York, 2000, S: 172-209
105. Schultz RT, Gauthier I, Klin A, Fulbright RK, Anderson AW, Volkmar F, Skudlarski P, Lacadie C, Cohen DJ, Gore JC: Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 57: 331-340, 2000
106. Sharma T: Insights and treatment options for psychiatric disorders guided by functional MRI. *J Clin Invest* 112: 10-18, 2003
107. Sparks BF, Friedman SD, Shaw DW, Aylward EH, Echelard D, Artru AA, Maravilla KR, Giedd JN, Munson J, Dawson G, Dager SR: Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology* 59:184-192, 2002
108. Sucuoğlu B, Öktem F, Akkök F, Gökler B: Otistik çocukların değerlendirilmesinde kullanılan ölçeklere ilişkin bir çalışma. *3P Dergisi* 4: 116-121, 1996
109. Szatmari P: The Causes of Autism Spectrum Disorders. *BMJ* 326: 173-174, 2003
110. Şener Ş, Dereboy Ç, Dereboy İF, Sertcan Y: Connors Öğretmen Derecelendirme Ölçeği uyarlaması I. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2: 131-141, 1995
111. Şener Ş, Şenol S, Karacan E: Çocukluk ve ergenlik çağı psikofarmakolojisi: Psikofarmakoloji. İkinci baskı. Yüksel N (ed) *Çizgi Tıp*, Ankara . 2003, S: 427-461
112. Tanguay PE: Pervasive developmental disorders: A 10-year review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39: 1079-1091, 2000
113. Tatsch. K, Asenbaum S, Bornstein P: Guidelines for brain perfusion SPECT using Tc99m-labelled radiopharmaceuticals. *European J Nuc Med* 29: 36-42, 2002
114. Tidmarsh L, Volkmar FR: Diagnosis and epidemiology of autism spectrum disorders. *Can J Psychiatry* 48: 517-524, 2003
115. Trottier G, Srivastava L, Walker CD: Etiology of infantile autism: A review of recent advances in genetic and neurobiological research. *J Psychiatry Neurosci* 24: 103-115 , 1999
116. Tsai LY: Psychopharmacology in autism. *Psychosomatic Medicine* 61: 651-665, 1999
117. Volkmar FR, Lord C, Klin A, Cook E: Autism and the pervasive developmental disorders: *Child and Adolescent Psychiatry A ComprehensiveTextbook*. Üçüncü baskı. Lewis M (ed) Williams and Wilkins, Philadelphia 2002, S: 587-597

118. Wing L: The definition and prevalence of autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2: 61-74, 1993
119. Yavaş İ: Otistik bozukluk.: Temel Psikiyatri. Güleç C, Köroğlu E (eds) Cilt II, Hekimler yayın birliği, Ankara, 1998, S: 1079-1098
120. Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, Poline JB, Remy P, Mangin JF, Thivard L, Barthelemy C, Samson Y: Temporal lobe dysfunction in childhood autism: A PET study. *Am J Psychiatry* 157: 1988-1993, 2000
121. Zilbovicius M, Garreau B, Samson Y, Remy P, Barthelemy C, Syrota A, Lelord G: Delayed maturation of the frontal cortex in childhood autism. *Am J Psychiatry* 152 (2): 248-252, 1995
122. Zilbovicius M, Garreau B, Tzourio N, Mazoyer B, Burck B, Martinot JL, Raynaud C, Samson Y: Regional cerebral blood flow in children autism: A SPECT study. *Am J Psychiatry* 149: 924-930, 1992
123. Zwaigenbaum L, Szatmari P, Jones MB, Bryson SE, Maclean JE, Mahoney WJ: Pregnancy and birth complications in autism and liability to the broader autism phenotype. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41: 572-579, 2002

EK 1:

Adı Soyadı:..... Dosya No:Doğum tarihi:/...../.....

Görüşme tarihi:/...../ 200...

Yan etki sorgulama formu: (tedavi öncesi ve sonrası)

	Tedavinin 1. haftası				Tedavinin 2. haftası			
	hiç yok	biraz	belirgin	şiddetli	hiç yok	biraz	belirgin	şiddetli
İştahsızlık								
Kilo artışı								
Ağız kuruluğu								
Bulantı								
Kusma								
Huzursuzluk hissi								
Deri döküntüsü								
Sersemlik								
Baş ağrısı								
Uykusuzluk								
Uyku hali								
Diğer								

	Tedavinin 4. haftası				Tedavinin 8. haftası			
	hiç yok	biraz	belirgin	şiddetli	hiç yok	biraz	belirgin	şiddetli
İştahsızlık								
Kilo artışı								
Ağız kuruluğu								
Bulantı								
Kusma								
Huzursuzluk hissi								
Deri döküntüsü								
Sersemlik								
Baş ağrısı								
Uykusuzluk								
Uyku hali								
Diğer								

EK 2:**Bilgilendirilmiş Onay Formu**

Onay Alınan Kişinin Adı: Onay Tarihi:

Proje Adı: Yaygın Gelişimsel Bozukluk (Otistik Bozukluk) İlaç Çalışması

Etik Kurul Karar Numarası ve Tarihi:.....

Bu Bilgilendirilmiş Onay Formu tarihleri arasında geçerlidir.

Katılmanızı istediğimiz bu araştırma Otistik Bozukluğun tedavisinde ilaç etkinliğini belirlemeye yönelik bir çalışmadır. Çocuğunuzun davranışlarının düzenlenmesinde ilaçsız tedavi yöntemlerine ek olarak farklı gruplardan ilaç tedavileri de kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan ilaçlardan bir tanesi de risperidon (Risperdal®)'dur. Elinizdeki bu onay formunu çocuğunuzun çalışmaya katılması konusunda karar verecek olursanız, olası riskler ve yararlar hakkında bilgi edinmeniz için hazırladık. Araştırma ile ilgili ayrıntılı bilgiler aşağıda yer almaktadır. Okuyup anladıktan sonra bu çalışmaya katılmak istiyorsanız formu imzalayınız. Bu çalışmanın sağlayacağı bilgiler sadece bilimsel nitelikli yayınlarda kullanılabilir. Ancak çocuğunuzun kimliği kesinlikle gizli tutulacaktır. Araştırma kapsamında yer alan beyin görüntüleme yöntemi (SPECT) için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katılmak gönüllü olduğu için size de bir ödeme yapılmayacaktır.

Amaç: Otistik Bozukluk doğuştan ya da erken çocukluk döneminde başlayan, çocuğun içinde bulunduğu dönemi ve daha sonraki gelişimini birçok yönü ile ve önemli derecede olumsuz etkileyen bir bozukluktur. Gelişimin özellikle etkilenen yönleri dil, uyum davranışları, iletişim ve sosyal beceriler olup, bu alandaki hasarlar çok belirgin ve kalıcıdır. Otizmin nedenleri ve bu nedenlere yönelik tedavisi konusunda bugünkü bilgilerimiz ile kesin bir bilgi yoktur. Birçok neden ve tedavi araştırılmaktadır. Bozukluğun tedavisinde ailenin bilgilendirilmesi, çocuk için özel eğitim ve ilaç tedavileri önerilmektedir. İlaç tedavileri çocuğun kendine zarar verici davranışlarının düzenlenmesi ve ilaçsız tedavi ve destek programlarına uyumunu kolaylaştırmaktadır. Bu amaçla kullanılan ilaçlardan bir tanesi de risperidondur. Bu araştırma bu ilacın otistik bozukluklardaki klinik ve beyin işlevi üzerine etkisini belirlemeye yönelik bir çalışmadır. Böylece bozukluğun ilaçla tedavileri konusundaki klinik deneyim ve bilgi birikimi artacaktır. Bu amaçla Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk psikiyatrisi ve nükleer tıp bölümleri bir çalışma yapmaktadır.

Yapılacak işlemler:

1. Dr. Dilşad Foto Özdemir, Doç. Dr. Selahattin Şenol çocuğunuzun muayenesini yapacak ve tedavi ile ilgili düzenleme ve takibi planlayacaktır.
2. Eğer gerekirse çocuğunuzun hastalığına ilişkin laboratuvar ve nörolojik değerlendirmeleri yapılacaktır.
3. Çocuğunuza ilaç tedavisi öncesi ve 12 haftalık tedavi sonrası beyin işlevlerine yönelik SPECT tetkiki yapılacaktır.

Olası riskler:

- I. SPECT tetkiki ile ilgili: 1. Çocuğun uyumu iyi değilse uyutulması gerekebilir.
2. Az da olsa radyasyon alma riski vardır.

II. İlaç tedavisi ile ilgili: Çocuğunuzun tedavisi planlanacak ve sürdürülecektir. Araştırma kapsamında bu tedavinin 12 hafta bölümü içindeki değerlendirmeler ve klinik değişimler kaydedilecek, değişimler hakkında sizinle işbirliği yapılacaktır. İlaça ilişkin yan etki oluşması ya da yeterli klinik etkinin görülmemesi durumunda tedavi planı değiştirilecek, çocuğunuz araştırma kapsamından çıkarılacaktır. Ancak tedavisinin izlemi ile ilgili bir kesinti olmayacaktır.

Olası yararlar:

Uygulanacak ilaç tedavisinin çocuğunuzun davranışları ve eğitime uyumuna olumlu katkı sağlaması beklenmektedir. Bu çalışma konuyla ilgili bilgilerin artmasını sağlayarak ileride bu hastalıktan etkilenen kişilere yararlı olabilecektir.

Seçenekler:

Çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Reddetmeniz tedavinizi etkilemeyecektir. Ayrıca çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekebilirsiniz.

Hekim açıklaması

Uygulanacak işlemin nasıl yapılacağı, olası risk ve yararları tarafımdan’ya anlatıldı. Kişinin kendisi/ebeveyni’nin konuyla ilgili soruları cevaplandırıldı. Başka soruları olursa açıklama yapılacak ya da çalışma sırasında yeni risk ve yararlar çıkarsa kendilerine bildirilecektir. Bu formun bir kopyası katılımcıya verildi.

İmza

ONAY

Yapılacak işlemin uygulanması, riskleri ve yararları hakkında yeterince bilgi aldım. Çocuğumun, gerekli muayene ve tetkiklerinin yapılmasına izin veriyorum. Bu konudaki sorularım için Dr. Dilşad Foto Özdemir’e 0 312 214 10 00 / 5444 numaralı telefondan ulaşabileceğimi biliyorum. Çalışmanın herhangi bir aşamasında vazgeçecek olursam onayımı çekmek hakkına sahip olduğumu ve böyle bir durumda çocuğumun tedavisinin etkilenmeyeceğini biliyorum.

	Adı Soyadı	Doğum Tarihi	İmza
Denek ¹			
Ebeveyn			

¹ (14-18 yaş arası iletişim kurulan ve işbirliği yapan çocuklar)

EK 3:

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURULU

Tarih

18.06.2002

Sayı

2002/33

Konu

Kurul Onayı Hk.

Fakültemiz Öğretim Üyesi Doç.Dr. Selahattin Şenol'un sorumlu araştırmacısı olduğu " Otistik Bozuklukta Atipik Antipsikotik Olan Risperidon Tedavisi ve Beyin Kan Akımı İlişkisinin İncelenmesi" konulu proje Etik Kurul Üyelerince incelenmiş ve çalışmanın uygun olduğuna karar verilmiştir.

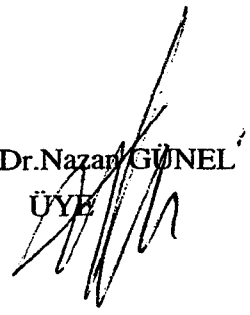

 Prof.Dr.M. Ali BUMİN
 BAŞKAN


 Prof.Dr.Türkiz GÜRSEL
 ÜYE

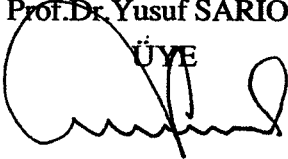

 Prof.Dr.Ertan TATLICIOĞLU
 ÜYE


 Prof.Dr.Ayşe DURSUN
 ÜYE


 Prof.Dr.Aysel ARICIOĞLU
 ÜYE


 Prof.Dr.Nazan GÜNEL
 ÜYE


 Prof.Dr.İclal ÇAKICI
 ÜYE


 Prof.Dr.Yusuf SARIOĞLU
 ÜYE

EK 4:

Ç . O . D . Ö

ÇOCUKLUK OTİZMİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Adı, Soyadı : _____ Cinsiyet: _____

Test Tarihi : Yıl: _____ Ay: _____ Gün: _____

Doğum Tarihi : Yıl: _____ Ay: _____ Gün: _____

Takvim Yaşı : Yıl: _____ Ay: _____

Değerlendiren: _____

Kategorileri Dereceleme Puanları

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	Toplam F

Toplam Puan

15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57

Otistik Değil

Hafif Otistik

Ağır Derecede Otistik

Copyright (c) 1988 by Western Psychological Services. Translated and reprinted by under supervision of Füsun Akkök for research use by permission of the publisher, Western Psychological Services, 12031 Wilshire Boulevard, Los Angeles, California 90025, USA

Telif hakkı (c) Bu ölçeğin araştırma amacıyla tercüme ve kullanma hakkı, yayıncı Western Psychological Services tarafından Füsun Akkök'e verilmiştir.

V. NESNE KULLANIMI

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

Oyuncak ve diğer nesnelere hafif derecede uygun olmayan ilgi ve kullanım : Çocuk bir oyuncaka atıptık bir ilgi gösterebilir ya da onunla uygun olmayan bebeci biçimde oynar (oyuncaka vurma, emme gibi).

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

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

Gözlemler:

VI. DEĞİŞİKLİĞE UYUM

Değişikliğe yaşa uygun uyum : Çocuk, alıştığı düzendeki değişiklikleri fark etse ya da bunları (sözel olarak) belirtse de versiz rahatsızlık göstermeden bu değişiklikleri kabul eder.

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

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

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

Gözlemler:

VII. GÖRSEL TEPKİ

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

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

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

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

Gözlemler:

VIII. DİNLEME TEPKİSİ

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

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

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

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

Gözlemler:

IX. TATMA, KOKLAMA, DOKUNMA TEPKİSİ VE KULLANIMI

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

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

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

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

Gözlemler:

X. KORKU YA DA SINIRLILIK

1 Normal korku ya da sınırlılık : Çocuğun davranışları hem yaşına hem de durumuna uygundur.

1.5 Hafif derecede anormal korku ya da sınırlılık : Çocuk, aynı yaş ve benzer durumdaki çocuğun tepkileriyle karşılaştırıldığında, arasıra çok az ya da çok fazla korku ve sınırlılık gösterir.

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

3.5 Ağır derecede anormal korku ya da sınırlılık : Zararsız olaylar ve nesnelere ilişkin yinelenen deneyimlerden sonra bile korku sürer. Çocuğu sakinleştirmek ya da rahatlatmak çok zordur. Buna karşın, çocuk aynı yastaki diğer çocukların kaçındığı tehlikelere karşı uygun davranışı göstermekte başarısızdır.

Gözlemler:

Ç O D D Değerlendirme Ölçeği

Önerge: Herbir kategori için, herbir ölçeğin altında bırakılan yeri kullanınız. Çocuğu gözlemlemeyi bitirdikten sonra, ölçeği maddeleriyle ilgili davranışları değerlendiriniz. Her madde için çocuğu en iyi biçimde tanımlayan ifadenin numarasını daire içine alınız. İki ifade arasında değerlendirmeniz gerekiyorsa 1.5, 2.5 ya da 3.5 değerlerinden birini kullanabilirsiniz. Her ölçek için kısaltılmış değerlendirme ölçütü gösterilmiştir. Maddelerin yırıntılı açıklamaları için El Kitabı'nın ikinci bölümüne bakınız.

I. İNSANLARLA İLİŞKİ

- 1 İnsanlarla ilişki kurmada bir anormallik ya da zorluk belirtisi yok • Çocuğun davranışı yaşına uygun. Bir şey yapması istendiğinde utançlılık, kızgınlık ya da rahatsızlık belirtileri gözlenebilir, ancak bunlar atipik derecede değildir.
- 1.5 Hafif derecede anormal ilişki • Çocuk yetişkinin gözüne bakmaktan kaçınabilir, yetişkinden kaçınabilir ya da etkileşime zorlandığı zaman huysuzlanabilir, çok utançlı olabilir, yetişkine tipik tepkiler veremeyebilir ya da yasıtlarından biraz daha fazla anne-babaya yapışabilir.
- 2.5 Orta derecede anormal ilişki • Çocuk zaman zaman çevreden kopmuş (yetişkinin farkında değilmiş) gibi görünür. Çocuğun dikkatini çekmek için zaman zaman ısrarlı ve zorlayıcı girişimler gerekir. Çok az ilişki çocuk tarafından başlatılır.
- 3 Ağır derecede anormal ilişki • Çocuk sürekli bir şekilde çevreden kopuktur ya da yetişkinin ne yaptığının farkında değildir. Hemen hemen hiç bir zaman yetişkine tepki vermez ya da yetişkinle ilişki başlatmaz. Çocuğun dikkatini çekmek için ancak çok ısrarlı girişimlerin bir etkisi olabilir.
- 3.5
- 4

Gözlemler:

III. DUYGUSAL TEPKİLER

- 1 Yaş ve duruma uygun duygusal tepkiler • Çocuk, duygusal tepkilerini, uygun tarz ve derecede, yüz ifadesi duruş ve davranış değişikliği ile gösterir.
- 1.5 Hafif derecede anormal duygusal tepkiler • Arasına çocuk, kısmen uygun olmayan tarz ve derecede duygusal tepkiler gösterir. Tepkiler bazen, çevredeki nesneler ve olaylarla ilişkili değildir.
- 2.5 Orta derecede anormal duygusal tepkiler • Çocuk belirgin olarak uygun olmayan tarz ve derecede duygusal tepkiler gösterir. Tepkiler azalmış ya da abartılı ya da duruma bağıntısız olabilir; duygu uyandıran belirgin olaylar ve nesneler olmasa bile "grimace", gülme, ya da kaskatı kesilme görülebilir.
- 3.5 Ağır derecede anormal duygusal tepkiler • Tepkiler nadiren duruma uygundur; çocuk belirli bir duygu durumunda iken bu durumu değiştirmek çok zordur. Buna karşın çocuk, hiçbir şey değişmediği halde aşırı duygu değişiklikleri gösterebilir.
- 4

Gözlemler:

II. TAKLİT

- 1 Uygun taklit • Çocuk, beceri düzeyine uygun ses, kelime ve hareketleri taklit edebilir.
- 1.5 Hafif derecede anormal taklit • Çocuk çoğu zaman el çırpma, tek ses çıkartma gibi basit davranışları taklit eder; bazen sadece zorlandıktan sonra ya da gecikmeli olarak taklit eder.
- 2.5 Orta derecede anormal taklit • Çocuk, arasıra ve ancak yetişkinin yoğun yardım ve ısrarı ile taklit eder; taklit çoğunlukla gecikmeli olarak ortaya çıkar.
- 3.5 Ağır derecede anormal taklit • Çocuk, yetişkinin ısrar ve yardımına rağmen sesleri, kelimeleri, hareketleri çok seyrek taklit eder ya da hiç etmez.
- 4

Gözlemler:

IV. BEDENİN KULLANIMI

- 1 Bedenin yaşa uygun kullanımı • Çocuk normal yasıtları ile aynı rahatlık, çeviklik ve koordinasyonla hareket eder.
- 1.5 Bedenin hafif derecede anormal kullanımı • Mantallık, yineleyici hareketler, koordinasyon zayıflığı gibi küçük, kendine özgü tuhafliklar olabilir ya da seyrek olarak alışıldık beden hareketlerine rastlanabilir.
- 2.5 Bedenin orta derecede anormal kullanımı • Bu yaştaki bir çocuk için alışılmadık ya da belirgin derecede garip olan parmak hareketleri, tuhaf parmak ve vücut duruşu, beden bir parçasına takılıp kalma ya da çimdikleme, kendine yönelik saldırganlık, sallanma, dönme, parmak oynatma, ayak uçlarında yürüme gibi davranışlar görülebilir.
- 3.5 Bedenin ağır derecede anormal kullanımı • Yukarıda sıralanan hareketlerin sık ya da yoğun görülmesi, beden ağır derecede anormal kullanımının belirtileridir. Bu davranışlar, bunları engelleme ya da çocuğu başka etkinlikler içine sokma girişimlerine karşın ısrarlı bir devamlılık gösterebilir.
- 4

Gözlemler:

XI. SÖZEL İLETİŞİM

- 1 Yaşa ve duruma uygun normal sözel iletişim.
- 1.5 Hafif derecede anormal sözel iletişim • Konuşma genel olarak gerilik gösterir. Konuşmanın çoğu anlamlıdır; ancak ekolali ve kişi zamirlerinin ters kullanımı görülebilir. Bazı özel sözcükler ve jargon kullanılabilir.
- 2.5 Orta derecede anormal sözel iletişim • Konuşma olmayabilir. Konuşma olsa da sözel iletişim, 'anlamlı konuşma' ile 'jargon, ekolali, zamir değiştirme gibi kendine özgü konuşma' karışımından oluşabilir. Anlamlı konuşmada yoğun soru sorma ve belirli konular üzerinde ısrarla durma gibi özellikler görülebilir.
- 3.5 Ağır derecede anormal sözel iletişim • Anlamlı konuşma kullanılmaz. Çocuk bebeksi sesler, tuhaf ya da hayvan seslerine benzer sesler, konuşmaya yakın karmaşık sesler çıkarabilir ya da tanıdık kelimeler ve cümlelerin tuhaf kullanımı görülebilir.

Gözlemler:

XIII. ETKİNLİK DÜZEYİ

- 1 Yaşa ve koşullara uygun normal etkinlik düzeyi • Çocuk benzer durumdaki normal bir yaşıtımdan ne daha fazla ne de daha az hareketlidir.
- 1.5 Hafif derecede anormal etkinlik düzeyi • Çocuk hafif derecede huzursuzdur ya da biraz "tembelce" ve yavaş hareket edebilir. Çocuğun etkinlik düzeyi performansını hafif biçimde etkiler.
- 2.5 Orta derecede anormal etkinlik düzeyi • Çocuk oldukça aktiftir ve onu zaptetmek zordur. Sınırsız enerjisi olabilir ve uykuya dalmakta güçlük çeker. Buna karşın, oldukça hareketsiz olabilir ve harekete geçirebilmek için çok fazla çaba gerekebilir.
- 3.5 Ağır derecede anormal etkinlik düzeyi • Çocuk hareketlilik ya da hareketsizliğin en uç noktalarındadır ve bir aşırı uçtan diğerine geçebilir.

Gözlemler:

XII. SÖZEL OLMAYAN İLETİŞİM

- 1 Sözel olmayan iletişimin yaşa ve duruma uygun normal kullanımı.
- 1.5 Sözel olmayan iletişimin hafif derecede anormal kullanımı • Olgunlaşmamış sözel iletişim; yaşlılarının istediklerini daha belirgin işaret ettikleri ya da gösterdikleri durumlarda çocuk belirsizce işaret edebilir ya da istediğine uzanabilir.
- 2.5 Sözel olmayan iletişimin orta derecede anormal kullanımı • Çocuk genellikle isteklerini ya da gereksinimlerini sözel olmayan şekilde ifade edemez ve diğerlerinin sözel olmayan iletişimlerini anlayamaz.
- 3.5 Sözel olmayan iletişimin ağır derecede anormal kullanımı • Çocuk sadece belirgin bir anlamı olmayan garip ya da özel jestler kullanır ve diğerlerinin yüz ifadelerinin ya da jestlerinin farkında değildir.

Gözlemler:

XIV. ZİHİNSEL TEPKİLERİN DÜZEYİ VE TUTARLILIĞI

- 1 Normal ve pek çok alanda uygun tutarlılık gösteren zeka • Çocuk aynı yaştaki tipik çocuklar kadar zekidir ve olağandışı zihinsel becerileri ya da problemleri yoktur.
- 1.5 Hafif derecede anormal zihinsel işlevsellik • Çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir, yaklaşık tüm alanlarda beceriler aynı düzeyde gerilik gösterir.
- 2.5 Orta derecede anormal zihinsel işlevsellik • Çocuk genel olarak aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir ancak bir ya da daha fazla alanda normale yakın işlevsellik gösterebilir.
- 3.5 Ağır derecede anormal zihinsel işlevsellik • Çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değilken, zihinsel gelişimin bir ya da daha fazla alanında normal bir çocuktan bile daha iyi işlev gösterebilir.

Gözlemler:

XV. GENEL İZLENİMLER

- 1 Otizm yok • Çocuk otizmle özgü belirtilerin hiçbirini göstermez.
- 1.5 Hafif otizm • Çocuk yalnızca az sayıda ya da yalnızca hafif derecede otizm belirtileri gösterir.
- 2.5 Orta derece otizm • Çocuk belirli sayıda ya da orta derecede otizm belirtileri gösterir.
- 3.5 Ağır otizm • Çocuk otizm belirtilerinden çoğunu ya da ağır derecede otizm gösterir.

Gözlemler:

EK 5:

The Behavioral Summarized Evaluation
(Barthelemy ve ark.1990)

Çalışma No.	Merkez	Hasta baş harfleri	Hasta No.
--			

TARİH: ____/____/____
Gün Ay Yıl

hiçbir zaman 0	bazen 1	sık sık 2	çok sık 3	her zaman 4	
0	1	2	3	4	1. Yalnızlığa eğilim.
0	1	2	3	4	2. İnsanları görmezlikten gelme.
0	1	2	3	4	3. Zayıf sosyal etkileşim.
0	1	2	3	4	4. Normal dışı göz ilişkisi.
0	1	2	3	4	5. Ses ya da kelimeler kullanarak iletişim kurmaya çalışmama.
0	1	2	3	4	6. Uygun yüz ifadesi ve jestlerin olmayışı.
0	1	2	3	4	7. Yenilenen ses ve kelimeler, ekolali.
0	1	2	3	4	8. Etkinlik başlatmada yetersizlik.
0	1	2	3	4	9. Cansız nesneler ve oyuncak bebeklerle alışılmadık ilişki.
0	1	2	3	4	10. Nesneleri yineleyici ve törensel biçimde kullanma.
0	1	2	3	4	11. Erişim ve değişikliklere direnç.
0	1	2	3	4	12. Yenilenen duyu-motor etkinlik.
0	1	2	3	4	13. Ajitasyon, huzursuzluk.
0	1	2	3	4	14. Tuhaf yüz ifadesi, duruş ve yürüyüş.
0	1	2	3	4	15. Kendine yönelik saldırganlık.
0	1	2	3	4	16. Başkalarına yönelik saldırganlık.
0	1	2	3	4	17. Hafif kaygı belirtileri.
0	1	2	3	4	18. Duygu durum güçlükleri.
0	1	2	3	4	19. Beslenme davranışında bozukluklar.
0	1	2	3	4	20. Kirlili ve uygun olmayan şekilde tuvalet yapma, dışkı ile oynama.
0	1	2	3	4	21. Kendine özgü vücut uyarımları/ilgileri.
0	1	2	3	4	22. Uyku bozuklukları.
0	1	2	3	4	23. Değişken ve kolayca dağılan dikkat.
0	1	2	3	4	24. İstisnai uyarıcılara garip tepkiler.
0	1	2	3	4	25. Davranışlarda kararsızlık.
0	1	2	3	4	26. Diğerlerinin ses ve jestlerini taklit etmeme.
0	1	2	3	4	27. Hipotoni/hipoaktivite.
0	1	2	3	4	28. Duygu paylaşımı yetersizliği/yokluğu.
0	1	2	3	4	29. Diğerleriyle vücut temasına ve dokunmaya alışılmadık duyarlılık.

CPRS
(Başlangıç)

EK 6:

Adı, Soyadı:	
Uygulayıcı :	Tarih: ____/____/____

1.. Yetersiz ve anlamı olmayan konuşma	0	1	2	3	4	5	6		8	9
2. Sertlik, tutukluk	0	1	2	3	4	5	6		8	9
3. Aşırı hareketlilik	0	1	2	3	4	5	6		8	9
4. Aşırı hareketsizlik	0	1	2	3	4	5	6		8	9
5. Nesnelerle anormal ilişki	0	1	2	3	4	5	6		8	9
6. İçine kapanıklık	0	1	2	3	4	5	6		8	9
7. Olumsuz olma, işbirliği yapmama	0	1	2	3	4	5	6		8	9
8. Kızgın duygulanım	0	1	2	3	4	5	6		8	9
9. Araştırmacı ile ilişkiye kendiliğinden girmeme	0	1	2	3	4	5	6		8	9
10. Değişken duygusal durum	0	1	2	3	4	5	6		8	9
11. Alçak ses	0	1	2	3	4	5	6		8	9
12. Yüksek ses	0	1	2	3	4	5	6		8	9
13. Konuşmada diğer sapmalar	0	1	2	3	4	5	6		8	9
14. Ritmik, yinelenen hareketler	0	1	2	3	4	5	6		8	9
15. Yapışma	0	1	2	3	4	5	6		8	9
16. Donuk, anlamsız ruh hali	0	1	2	3	4	5	6		8	9
17. Aptalca ruh hali	0	1	2	3	4	5	6		8	9
18. Dikkat dağınıklığı	0	1	2	3	4	5	6		8	9
19. Ayrılık kaygısı	0	1	2	3	4	5	6		8	9

0: Yok

1: Var ancak belirgin değil

2: Anlamlı fakat hafif

3: Orta derecede

4: Orta düzeyde ağır

5: Ağır

6: Çok ağır ve çocuğun hareketlerini, davranışlarını engelleyecek düzeyde

8: Bu çocuk için uygun değil

9: Değerlendirilemedi

EK 7:

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI A.D.
ÖĞRETMEN DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ**



Öğrencinin Adı Soyadı:

Öğretmenin Adı Soyadı:

Sınıfı:

Tarih:

	Hiçbir Zaman	Nadiren	Sıklıkla	Her Zaman
1. Kıpır kıpırdır, yerinde duramaz.	()	()	()	()
2. Zamansız ve uyumsuz sesler çıkarır	()	()	()	()
3. İstekleri hemen yerine getirilmelidir.	()	()	()	()
4. Bilmiş tavırları vardır. Bilgiçlik taslar.	()	()	()	()
5. Aniden parlar, ne yapacağı belli olmaz.	()	()	()	()
6. Eleştiriyi kaldıramaz.	()	()	()	()
7. Dikkati dağınıktır, uzun sürmez.	()	()	()	()
8. Diğer çocukları rahatsız eder.	()	()	()	()
9. Hayallere dalar.	()	()	()	()
10. Somurtur, surat asar.	()	()	()	()
11. Bir anı bir anını tutmaz, duyguları çabuk değişir.	()	()	()	()
12. Kavgacıdır.	()	()	()	()
13. Büyüklerin sözünden çıkmaz.	()	()	()	()
14. Hareketlidir, durmak oturmak bilmez.	()	()	()	()
15. Heyecana kapılıp, düşünmeden hareket eder.	()	()	()	()
16. Öğretmenin ilgisi hep üzerinde olsun ister.	()	()	()	()
17. Görüldüğü kadanyla arkadaş grubuna alınmıyor.	()	()	()	()
18. Görüldüğü kadanyla başka çocuklar tarafından kolaylıkla yönlendiriliyor.	()	()	()	()
19. Oyun kurallarına uymaz, mızıkçıdır.	()	()	()	()
20. Görüldüğü kadanyla liderlik özelliğinden yoksundur.	()	()	()	()
21. Başladığı işin sonunu getiremez.	()	()	()	()
22. Olduğundan daha küçükmüş gibi davranır.	()	()	()	()
23. Hatalarını kabul etmez, suçu başkalarının üzerine atar.	()	()	()	()
24. Diğer çocuklarla iyi geçinemez.	()	()	()	()
25. Sınıf arkadaşlarıyla yardımlaşmaz.	()	()	()	()
26. Zorluklardan hemen yılar.	()	()	()	()
27. Öğretmenle işbirliğine girmez.	()	()	()	()
28. Zor öğrenir.	()	()	()	()

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI A.D.
ÖĞRETMEN BİLGİ FORMU



EK 8:

Adı Soyadı :
Okulu, Sınıfı :
Öğretmenin Adı, Soyadı :

Tarih:

Sayın Öğretmen;

Yukarıda adı yazılı öğrenciniz ruhsal sorunlar nedeniyle danışmaya getirilmiş ve değerlendirmeye alınmıştır. Aşağıdaki sorularımıza verdiğiniz yanıtlar ve ekleyeceğiniz bilgiler bu açıdan bize yardımcı olacaktır. (Bu bilgi formunu aile ile kapalı bir zarf içinde göndermenizi rica ederiz).

İşbirliğinizden dolayı teşekkür ederiz.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

I. OKUL BAŞARISI:

(Başarı derecesi, başarılı ve başarısız olduğu konular, yeteneği ölçüsünde başarılı mı? İlgisi, özel yetenekleri)

II. KİŞİLİĞİ-GÖZE ÇARPAN ÖZELLİKLERİ ve SİZCE RUHSAL SORUNLARI:

(İçli, hassas, sık ağlar, alıngan, sıkılğan, sessiz, korkak, neşeli, hareketli, yaramaz, atılğan, öfkeli, sinirli, inatçı, yaşında küçük ya da büyük davranıyor, savruk, titiz, hayalci, dalgın)

III. SİZİNLE ve ARKADAŞLARIYLA İLİŞKİSİ:

(Söz dinler, isyankar, geçimsiz, arkadaş seçimi, kavgacı, önder, pasif, sevilir, sevilmez, ilgi bekler, ceza karşısında tutumu)

IV. AİLEYLE İLGİLİ GÖRÜŞ ve ÖNERİLERİNİZ:

(Ailenin tutumu, sizinle ilişkileri, çocuktan bekledikleri.....)

EK 9:**DSM-IV Otistik Bozukluk Tanı Ölçütleri**

A. En az ikisi (1)'inci maddeden ve birer tanesi (2) ve (3)'üncü maddelerden olmak üzere (1), (2) ve (3)'üncü maddelerden toplam altı (ya da daha fazla) maddenin bulunması:

(1) aşağıdakilerden en az birisinin varlığı ile kendini gösteren toplumsal etkileşimde nitel bozulma:

- (a) toplumsal etkileşim sağlamak için yapılan el-kol hareketleri, alınan vücut konumu, takınılan yüz ifadesi, göz göze gelme gibi birçok sözel olmayan davranışta belirgin bir bozulmanın olması
- (b) yaşitlarıyla gelişimsel düzeyine uygun ilişkiler geliştirememe
- (c) diğer insanlarla eğlenme, ilgilerini ya da başarılarını kendiliğinden paylaşma arayışı içinde olmama (örn. ilgilendiği nesneleri göstermeme)
- (d) toplumsal ya da duygusal karşılıklar vermeme

(2) aşağıdakilerden en az birisinin varlığı ile kendini gösteren iletişimde nitel bozulma:

- (a) konuşulan dilin gelişiminde gecikme olması ya da hiç gelişmemiş olması (el, kol ya da yüz hareketleri gibi diğer iletişim yollarıyla bunun yerini tutma girişimi eşlik etmemektedir)
- (b) konuşması yeterli olan kişilerde, başkalarıyla söyleşiyi başlatma ya da sürdürmede belirgin bir bozukluğun olması
- (c) basmakalıp ya da yineleyici ya da özel bir dil kullanma
- (d) gelişim düzeyine uygun çeşitli, imgesel ya da toplumsal taklitlere dayalı oyunları kendiliğinden oynamama

(3) aşağıdakilerden en az birinin varlığı ile kendini gösteren davranış, ilgi ve etkinliklerde sınırlı, basmakalıp ve yineleyici örüntülerin olması:

- (a) ilgilenme düzeyi ya da üzerinde odaklanma açısından olağandışı, bir ya da birden fazla basmakalıp ve sınırlı ilgi örüntüsü çerçevesinde kapanıp kalma
- (b) özgül, işlevsel olmayan, alışlageldiği üzere yapılan gündelik işlere ya da törensel davranış biçimlerine hiç esneklik göstermeksizin sıkı sıkıya uyma
- (c) basmakalıp ve yineleyici motor mannerizmler (örn. parmak şıklatma, el çırpma ya da burma ya da karmaşık tüm vücut hareketleri)
- (d) eşyaların parçalarıyla sürekli uğraşıp durma

B. Aşağıdaki alanların en az birinde, 3 yaşından önce gecikmelerin ya da olağandışı bir işlevselliğin olması: (1) Toplumsal etkileşim, (2) toplumsal iletişimde kullanılan dil ya da (3) sembolik ya da imgesel oyun.

C. Bu bozukluk Rett Bozukluğu ya da Çocukluğun Dezintegratif Bozukluğuyla daha iyi açıklanamaz.

EK 10:

Bu tez çalışmasında radyofarmasötik madde olarak kullanılan Tc99m ile işaretli hexamethylpropylenamine oxime'nin (HMPAO) (Ceretec) temin edilmesi Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından 2002-129 sayılı yazı kapsamında desteklenmiştir.

