

**TC**  
**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA**  
**PEDİATRİK BİPOLAR BOZUKLUK KOMORBİDİTESİNİN**  
**KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Dicle SAPMAZ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Seher AKBAŞ**

**Samsun**  
**2015**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, mesleki oluşumuma büyük katkıları bulunan, tezimin hazırlanmasında her zaman yanımda olan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Seher Akbaş'a;

Üzerimde emeği büyük olan, olumlu bakış açısı, tükenmeyen öğrenme ve öğretme motivasyonu ile her zaman örnek alacağım değerli hocam Doç. Dr. Koray KARABEKİROĞLU'na;

Bilgi, deneyim ve ilgisini eksik etmeyen, her konuda desteğini yanımda hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Murat YÜCE'ye;

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Yard. Doç. Dr. Gökçe Nur SAY'a;

Kısa süre birlikte çalışma imkânı bulduğum değerli hocam Yard. Doç. Dr. Yusuf Yasin GÜMÜŞ'e;

Asistanlığım boyunca birlikte çalışıp her zaman desteğini gördüğüm değerli meslektaşlarım; Dr. Melih Nuri KARAKURT, Dr Ahmet ŞENSES, Dr Saliha BAYKAL, Dr Serkan ŞAHİN, Dr Mahmut ÇAKIR, Dr Zeynep Gülçin YILDIRIM'a;

Ayrıca birlikte çalışmaktan zevk aldığım, tez çalışmam sırasında olgu bulmama yardımcı olan tüm asistan ve personel arkadaşlarıma;

Uzmanlık eğitimim boyunca desteği ve arkadaşlığı ile yanımda olan Uzm. Psikolog Tülay ÇALIK'a;

Tezimin istatistiksel değerlendirmesindeki katkılarından ve sabrından dolayı Dr. Önder AYDEMİR'e;

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli Psikiyatri Anabilim Dalı ve Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı hocalarıma;

Çalışmama katılarak emek veren tüm çocuklara ve ailelerine;

Bu zorlu süreçte sevgi, özveri ve teknik bilgisiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Onur'a, hayatıma kattığı mutluluk ve enerjiyle her işimi kolaylaştıran oğlum Meriç'e, desteklerini esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Dicle SAPMAZ

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ÖZET .....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Tanımlama ve Tarihçe.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	9
2.3. Etiyoloji.....	10
2.3.1. Genetik Faktörler .....	10
2.3.2. Nörobiyolojik Faktörler .....	10
2.3.3. Nörokimyasal Faktörler .....	11
2.3.4. Çevresel Faktörler.....	11
2.4. Klinik Görünüm .....	13
2.5. Ayırıcı Tanı .....	16
2.5.1. Dil Bozuklukları .....	16
2.5.2. Sosyal-İletişimsel Bozukluk .....	16
2.5.3. Mental Retardasyon .....	17
2.5.4. Tepkisel Bağlanma Bozukluğu.....	17
2.5.5. Görme İşitme Engelliler.....	17
2.5.6. Çok Erken Başlangıçlı Şizofreni.....	17
2.5.7. Selektif Mutizm .....	18
2.5.8. Landau-Kleffner Sendromu .....	18
2.5.9. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu.....	18
2.6. Komorbidite .....	19

2.6.1.	Anksiyete Bozuklukları .....	20
2.6.2.	Obsesif Kompulsif Bozukluk.....	21
2.6.3.	Tik Bozuklukları .....	21
2.7.	Tedavi.....	22
2.8.	Prognoz .....	23
2.9.	Pediyatrik Bipolar Bozukluk.....	24
2.10.	Otizm Spektrum Bozukluğunda Bipolar Bozukluk Komorbiditesi .....	33
2.11.	Amaç .....	50
2.12.	Hipotez .....	51
3.	YÖNTEM ve GEREÇLER.....	52
3.1.	Örneklem Grubunun Oluşturulması.....	52
3.1.1.	Komorbid PBB olan OSB Grubunun Oluşturulması.....	52
3.1.2.	Kontrol OSB Grubunun Oluşturulması .....	53
3.2.	Çalışma Deseni.....	54
3.3.	Gereçler .....	57
3.3.1.	Sosyodemografik Veri Formu .....	57
3.3.2.	Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve şizofreni Görüşme Çizelgesi-şimdi ve Yaşam Boyu şekli- Türkçe Uyarlaması (DşG-şY-T) ( <i>Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children- Present and Lifetime Version: K-SADS-PL</i> ) .....	57
3.3.3.	Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ).....	58
3.3.4.	Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL).....	59
3.3.5.	Sorun Davranışlar Kontrol Listesi (SDKL).....	60
3.3.6.	Young Mani Değerlendirme Ölçeği/Ana-Baba Formu (YMDÖ-ABF) .....	60
3.3.7.	DSM 5 Semptomlarının ve Bazı Sık Görülen Semptomların Taranması.....	61
3.4.	Güç Analizi ve İstatistiksel Analiz.....	62
3.5.	Etik Kurul Onayı.....	63

4. BULGULAR.....	64
4.1. Sosyodemografik Özellikler.....	64
4.2. Gelişim Öyküsü ve Soygeçmiş Özellikleri .....	66
4.3. Klinik Özellikler.....	70
4.4. Ölçek Skorları .....	72
4.5. PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubundaki Çocukların Klinik Özellikleri: .....	77
5. TARTIŞMA .....	84
5.1. Sosyodemografik Özellikler.....	84
5.2. Gelişim Öyküsü ve Soygeçmiş Özellikleri .....	86
5.3. Klinik Özellikler.....	88
5.4. Ölçek Skorları .....	90
5.4.1. ÇDDÖ .....	90
5.4.2. YMDÖ-ABF .....	91
5.4.3. ODKL .....	92
5.4.4. SDKL.....	93
5.5. Komorbidite Grubunun PBB'ye ait Klinik Özellikleri .....	94
5.6. Kısıtlılıklar .....	107
6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....	108
7. KAYNAKLAR .....	110
8. EKLER.....	126
8.1. Ek 1 - SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU.....	126
8.2. Ek 2 – ONAM .....	129
8.3. Ek 3 – Etik Kurul Onayı.....	133

## KISALTMALAR

**AS:** Asperger Sendromu

**ASKB:** Anti Sosyal Kişilik Bozukluğu

**BB:** Bipolar Bozukluk

**BTA:** Başka Türü Adlandırılmayan

**ÇDDÖ:** Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği

**ÇODÖ:** Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği

**ÇDŞG-ŞY:** Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu

**COMT:** Katekol-o-metil transferaz

**DAT1:** Dopamin Transporter 1

**DEHB:** Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

**DSM-IV-TR:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV Text-Revision

**DSM-5:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5

**DRD3:** Dopamin Reseptör D3

**DRD4:** Dopamin Reseptör D4

**EEG:** Elektroensefalografi

**FES:** Aile Çevre Ölçeği

**GAF:** Global İşlevsellik Ölçeği

**KOKGB:** Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu

**K-SADS-PL:** Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu

**K-SADS-E:** Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Epidemiyolojik Versiyonu

**LKS:** Landau Kleffner Sendromu

**MAO-A:** Monoaminooksidaz A

**MDA:** Majör Depresif Atak

**MDB:** Majör Depresif Bozukluk

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**ODKL:** Otizm Davranış Kontrol Listesi

**OKB:** Obsesif Kompulsif Bozukluk

**OSB:** Otizm Spektrum Bozukluğu

**PBB:** Pediatrik Bipolar Bozukluk

**SAICA:** Çocuk ve Ergenler için Sosyal Uyum Ölçeği

**SCID-I:** DSM'ye göre Yapılandırılmış Görüşme

**SDKL:** Sorun Davranışları Kontrol Listesi

**SES:** Sosyoekonomik Düzey ölçeği

**SRS:** Sosyal Heveslilik Ölçeği

**SSS:** Santral Sinir Sistemi

**YGB:** Yaygın Gelişimsel Bozukluk

**YGB-BTA:** Başka Türli Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk

**YMDÖ-ABF:** Young Mani Değerlendirme Ölçeği Anne Baba Formu

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 : DSM-IV-TR Otistik Bozukluk Tanı Ölçütleri .....	5
Tablo 2 : DSM-IV-TR Asperger Bozukluğu Tanı Ölçütleri.....	6
Tablo 3 : DSM-IV-TR Başka TürLü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk (Atipik Otizm) Tanı Ölçütleri .....	7
Tablo 4 : DSM-5 Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Ölçütleri .....	7
Tablo 5 : Mani Dönemi DSM-5 Tanı Ölçütleri .....	28
Tablo 6 : Hipomani Dönemi DSM-5 Tanı ölçütleri .....	29
Tablo 7 : Majör Depresyon Dönemi DSM-5 Tanı Ölçütleri .....	30
Tablo 8 : Bipolar I Bozukluğu DSM-5 Tanı Ölçütleri.....	32
Tablo 9 : Bipolar II Bozukluğu DSM-5 Tanı Ölçütleri .....	32
Tablo 10 : Yapılan Komorbidite Çalışmalarındaki BB Oranları .....	34
Tablo 11: Çalışma Gruplarının Bazı Tanımlayıcı Özellikleri .....	64
Tablo 12: Grupların Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	65
Tablo 13: Grupların Prenatal, Natal, Postnatal ve Gelişim Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	67
Tablo 14: Çalışma Grupları Arasında Otistik Regresyon Durumunun, Özgeçmiş Özelliklerinin, Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsün Karşılaştırılması .....	68
Tablo 15: Çalışma Grupları Arasında Birinci ve İkinci Derece Akrabalarında Duygudurum Bozukluğu Varlığının Dağılımı .....	69
Tablo 16: Çalışma Grupları Arasında DSM'ye Göre Otizm Spektrum Bozukluğu Alt Tanılarının Dağılımı .....	70
Tablo 17: PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubu ve Kontrol OSB Grubunun Psikiyatrik Eş Tanı Açısından Karşılaştırılması .....	71
Tablo 18: PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubu ve Kontrol OSB Grubunun Çocuk Davranış Değerlendirme Alt Ölçek Skorlarının Dağılımı .....	72
Tablo 19: PBB Komorbiditesi Olan ve Olmayan Çocuklar Arasında ÇDDÖ-PBB Profili Puanlarının Dağılımı.....	73
Tablo 20: PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubu ve Kontrol OSB Grubunun YMDÖ-ABF Skorlarının Dağılımı .....	73
Tablo 21: PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubu ve Kontrol OSB Grubu Otizm Davranış Kontrol Listesi Skorlarının Dağılımı .....	74



Tablo 22: PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubu ve Kontrol OSB Grubu Sorun Davranış Kontrol Listesi Skorlarının Dağılımı .....	74
Tablo 23: PBB Komorbiditesi Olan Grubun Epizod ve Ötimi Dönemleri Arasında Otizm Davranış Kontrol Listesi Skorlarının Dağılımı.....	75
Tablo 24: PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubunun Epizod ve Ötimi Dönemleri Arasında Sorun Davranış Kontrol Listesi Skorlarının Dağılımı.....	75
Tablo 25: PBB Komorbiditesi Olanlarda Bipolar Bozukluk Tanılarını Dağılımı .....	77
Tablo 26: PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubundaki Çocukların Koruyucu Sağaltıma Başlamadan Önceki Döneme Ait Bazı Klinik Özelliklerin Dağılımı.....	77
Tablo 27: PBB Komorbiditesi Olan OSB'li Çocukların Koruyucu Sağaltıma Başlamadan Önceki Döneme Ait Bazı Klinik Özelliklerin Dağılımı.....	78
Tablo 28: PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubunun Koruyucu Sağaltıma Başlamadan Önceki Döneme Ait Bazı Klinik Özelliklerin Dağılımı .....	79
Tablo 29: PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubundaki Çocukların Koruyucu Sağaltım Sonrası Bazı Klinik Özelliklerin Dağılımı.....	80
Tablo 30: PBB komorbiditesi Olan OSB Grubunda Koruyucu Sağaltım Sonrası Bazı Klinik Özelliklerin Dağılımı.....	81
Tablo 31: PBB Komorbiditesi Olanların Koruyucu Sağaltım Öncesindeki ve Koruyucu Sağaltım Altındaki Epizod Sayılarının, Sürelerinin ve Sıklıklarının Dağılımı .....	82
Tablo 32: PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubunda DSM-5 Semptomları ve Sık Görülen Bazı Semptomların Dağılımı .....	83
Tablo 33: Yazında Normal Gelişim Gösteren Çocuklarda Bildirilen Manik Belirti Dağılımları .....	104
Tablo 34: Normal Gelişim Gösteren ve OSB Tanılı PBB Hastalarının Manik Belirtiler Açısından Karşılaştıran Çalışmaların Bulguları .....	105
Tablo 32: PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubunda DSM-5 Semptomları ve Sık Görülen Bazı Semptomların Dağılımı .....	106

## ÖZET

**Amaç:** Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanılı çocuklarda sıklıkla görülen Pediatrik Bipolar Bozukluk (PBB) komorbiditesi ve klinik özellikleri, yazında son zamanlarda araştırılmaya başlanan, aydınlatılması gereken bir alandır. Bu çalışmanın amacı; OSB tanılı çocuklarda PBB komorbiditesinin klinik özelliklerinin tanımlanmasıdır. Ayrıca bu çocukların hiç duygudurum bozukluğu olmayan OSB’li çocuklar ile otistik özellikler açısından karşılaştırılması hedeflenmektedir.

**Metod:** Çalışmaya 6-18 yaş arası, 40 PBB komorbiditesi olan OSB olgusu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 40 duygudurum bozukluğu olmayan OSB tanılı çocuk alınmış, araştırmacı tarafından ÇDŞG-ŞY-T uygulanmış ve DSM-5 mani belirtileri sorgulanmış, ebeveynleri tarafından ÇDDÖ, ODKL, SDKL, YMDÖ-ABF doldurulmuştur.

**Bulgular:** PBB komorbiditesi olan OSB tanılı çocuklarda DEHB eş tanısının daha sık olduğu tespit edilmiştir. PBB komorbiditesi olan ve olmayan çocuklarda PBB’nin aktif olmadığı dönemlerde otistik özellikler ve sorun davranışlar açısından farklılık saptanmamıştır. PBB komorbiditesi olan OSB tanılı çocukların yüksek oranda epizodik gidiş gösterdiği, epizodlar arası eşik altı belirtilerinin olduğu, daha çok manik epizod geçirdikleri, mevsimsellik oranlarının yüksek olduğu belirlenmiştir. OSB tanılı çocuklarda psikomotor ajitasyon, irritabilite, dikkat dağınıklığı, uykuda azalma, konuşma artışı baskın semptomlar olarak tanımlanmıştır. Ayrıca epizodlar esnasında obsesif kompulsif özelliklerde ve stereotipide artış yüksek oranda tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları, OSB tanılı çocuklarda PBB komorbiditesinin, epizodik gidiş gösterdiği, epizodlar arası dönemlerde eşik altı belirtilerin devam ettiğini göstermiş, mani belirti dağılımlarını ortaya koymuştur. Bu bulguların daha geniş örneklemeler ile tekrarlanmasına ve PBB komorbiditesi olan OSB tanılı bireylerde tedavi müdahalelerinin yapılacak kontrollü çalışmalar ile aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Otizm Spektrum Bozukluğu, Pediatrik Bipolar Bozukluk, Komorbidite

## **ABSTRACT**

**Objective:** Pediatric Bipolar Disorder (PBD) comorbidity and clinical features in children diagnosed with Autism Spectrum Disorders (ASD) is an emerging research area, that essential to clarify. The aim of this study was to describe clinical features of PBD comorbidity in children with ASD. Also we intend to compare autistic characteristics in ASD individuals with and without PBD.

**Method:** 40 children with ASD and PBD between 6-18 years, 40 age and sex matched, without mood episode ASD subjects were included to the study. KSADS-PL and a mania symptom checklist based on DSM-V was administered by investigator, Childhood Behavior Check List (CBCL), Autism Behavior Check List (ABC), Abberant Behavior Check List (ABC), Young Mania Rating Scale- Parent Version (P-YMRS) completed by parents.

**Results:** ASD children with comorbid PBD had higher rates of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Autistic characteristics and problematic behaviors was not differred among two groups, while comorbidity group was not in mood episode. Children with PBD comorbidity have more likely episodic course, subsyndromal symptoms interepisodic periods, commonly manic episodes and seasonality. Psychomotor agitation, irritability, distractibility, decreased need for sleep, being more talkative were the most common symptoms. In addition to, incresed obsessive compulsive features and stereotypies frequently occurs in episodes.

**Conclusion:** This study has shown that PBD comorbidity in children with ASD, have highly episodic course, commonly manic episodes, subsyndromal symptoms interepisodic periods and described manic symptom profile of these children. These findings need to be repeated with large samples and also controlled studies about treatment interventions to PBD comorbidity in children with ASD seems worhty for further research.

**Keywords:** Autism Spectrum Disorders, Pediatric Bipolar Disorders, Comorbidity

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), sosyal iletişimsel gelişmede yetersizlik, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgilerle seyreden, erken çocukluk çağında başlayan nörogelişimsel bir bozukluktur (1). Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda OSB sıklığının %1'in üzerinde olduğu saptanmıştır. Cinsiyet açısından bakıldığında OSB'nin erkeklerde kızlardan 3-4 kat fazla görüldüğü bildirilmektedir (2).

Çalışmalar OSB olan çocukların çoğunluğunun en az bir eşlik eden psikiyatrik bozukluk tanısı aldığını göstermektedir (3). OSB olan çocuklarda komorbidite belirgin klinik bozulmaya yol açmakta ve hem çocukların hem de ailelerin hastalık yükünü artırmaktadır. Sorun davranışlar komorbid psikiyatrik bozukluğun klinik görünümü olarak tanımlandığı zaman daha özgül tedavi mümkün olmaktadır (4).

OSB tanılı çocuklarda agresyon ve kendine zarar verme en sık kliniğe başvuru sebebi olmaktadır. Bu davranışlar genellikle gelişimsel bozukluktan ziyade altta yatan psikiyatrik komorbiditeye özellikle de duygudurum bozukluklarından birine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (5). OSB'li çocuklarda duygudurum bozukluğunun erken tanısı sorun davranış ve belirtileri azaltmak dolayısı ile genel işlevselliği düzeltmek açısından oldukça önem taşımaktadır. Özellikle OSB uzun dönem özürüllükle ilişkili olduğu ve özel bir tedavisi olmadığı için bipolar bozukluk gibi tedavi edilebilir komorbid bozukluğun tanınması ve uygun tedavi verilmesi gerekmektedir (5). Uygun farmakolojik müdahale olabilecek en yüksek işlevselliği sağlayarak yaşam kalitesini artırır (5; 6). OSB tanılı bireyler, özellikle düşük entelektüel becerileri olanlar (IQ<70) kısıtlı sözel iletişim becerileri ve uygun olmayan yüz ifadelerine sahiptirler. Üzgün ve değersiz hissetme gibi içsel deneyimlerini aktarmakta güçlük yaşarlar. Ayrıca klinisyenlerin depresyon veya hipomani belirtilerini, bu kişilerin affektlerinden ve davranışlarından gözlemleyebilmesi oldukça zor olabilmektedir (7). OSB'nin bazı belirtileri mani ile karışabilir, örneğin yüksek işlevli otizm ve Asperger sendromu tanılı bireylerde patlayıcı, tek yönlü, uzun konuşmalar maniklerdeki logoreye, OSB'lilerde tuhaf bazen sınır bilmez insan ilişkisi başlatma biçimi, hipomani ve manideki denetimsizliğe benzemektedir. Duygudurum değişimi veya dalgalanması olan, belirtilerinde belirgin değişim görülen, ailesinde pozitif bipolar bozukluk öyküsü olan olgular BB açısından ciddiyetle ele alınmalıdır (2). Yapılan klinik çalışmalarda OSB

olan bireylerde BB oranı %0,7-27,3 arasında değişmektedir (4; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14).

OSB ve duygudurum bozukluğu eş tanısı olan olgularda, duygudurum bozukluğu semptomları OSB ile ilişkili belirti veya davranışlar ile maskelenebilir. Takıntılar, stereotipiler, hiperaktivite, dikkat eksikliği, sosyal çekilme, uygunsuz sosyal davranışlar, agresyon ve kendine zarar verme davranışları manik veya depresif dönemlerde daha yoğun ve baskın hale gelebilir. Bu değişiklikler duygudurum ile ilişkili ve epizodik seyir göstermekte ve etkin tedaviye yanıt vermektedir (6). OSB'li bireylerde bu şekilde atipik görünümle tanıyı güçleştirir. AS'li erişkinlerde manik epizodlarda sıklıkla iritabilite, sabit olmayan ve disforik duygudurum, hostilite, agresyon, uykusuzluk belirtileri görölürken, klasik öforik duygudurum, neşelilik ve elevasyona oldukça nadir rastlanılmaktadır (15).

Bipolar bozukluk ve OSB arasında olası genetik bağlantılar araştırılmıştır (5; 16). DeLong ve Dwyer'in 1988 yılında yaptıkları çalışmada otistik bireylerin akrabalarında BB insidansı %4,2 olarak belirlenmiş ve bu oranın genel toplum ortalamasından 4-5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (5; 17).

Genel olarak OSB'lilerde PBB komorbiditesi yazında tanımlanmıştır ancak kliniğe yönelik çalışmalar oldukça kısıtlıdır ve vaka raporları şeklinededir. Komorbidite prevalansını ve klinik özelliklerini ortaya koyacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (5). Bu bilgiler ışığında bu çalışmada geniş yaş aralığında komorbid PBB olan OSB tanılı ocuk ve ergenlerde klinik özelliklerin araştırılması planlanmıştır. Ayrıca komorbid PBB olan OSB hastaları ile hiç duygudurum bozukluğu olmayan OSB hastalarının klinik özellikleri bakımından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanımlama ve Tarihçe

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), sosyal iletişimsel gelişmede yetersizlik, tekrarlayıcı davranışlar ve kısıtlı ilgi alanı ile seyreden, erken çocukluk çağında başlayan bir nörogelişimsel bozukluktur (1).

OSB terimi otizm, atipik otizm ve Asperger sendromunu içeren bir kategori olarak yıllardır kullanılmasına karşın resmi sınıflama sistemlerinde bu tanımın yer alması Mayıs 2013’de Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan DSM-5’ten sonra oldu. Bu tarihten itibaren resmi sınıflama sistemlerinde atipik otizm ve Asperger sendromu tanımı da ayrı kategoriler olarak kullanılmamaya başlanmıştır (2).

İlk kez Leo Kanner, konuyla ilgili 11 olgu sunarak bu durumdan infantil otizm (infantile autism) şeklinde söz etmiştir. Bu grupta tanımlanan olgularda, insanlarla ilişki kurma güçlüğü, ekolali, zamirlerin tersten söylenmesi, tekrarlayıcı ve amaçsız davranışlar, değişime direnç belirtileri bildirilmiştir (18). Bir yıl sonra Hans Asperger, Kanner’ın tanımladığı sendroma benzer davranışları olan bir grup çocukla ilgili makalesini yayınlamıştır. Bu makalede sosyal etkileşim bozukluğu gösteren, ancak normal zekâya sahip olgular tanımlanmıştır (19).

İlk resmi tanı sınıflama sistemleri olan DSM-I ve DSM-II’de otizm çocukluk psikozları kapsamında ele alınmış; bu başlıkta yer alan hastalıklar için yalnızca “Çocukluk Şizofrenisi” terimi kullanılmıştır. 1970’lerden sonra bu durumun şizofreniden farklı bir kategori olduğu ortaya konulmuştur. Psikiyatri sınıflama sistemleri içinde ilk kez 1980’de Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan DSM-III’te yerini almıştır. Bu sınıflama sisteminde tanı için gerekli 6 kriterin (2’si sosyal yetersizlik ile ilgili, 2’si dille ilgili, biri başlangıç yaşı ve biri de psikotik bozukluktan ayırt etmek için pozitif psikotik bulguların olmamasıyla) gerektiğini belirtilmiştir. Klinik tablonun 30 aydan önce başlamasının tanı için şart olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca güncel tanımlamalardan farklı olarak “rezidüel tip” tanımlanmaktaydı. DSM-III-R’de yer alan kriterlerde başlangıç yaşı sınırı belirtilmemiştir. 16 kriter (3 temel alanda) ortaya konularak, ancak bu kriterlerin 8’inin

varlığı halinde tanı konabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca artık “dil bozukluğu” terimi yerine “iletişimsel bozukluk” terimi kullanılmaya başlanmıştır (20).

1994 yılında yayınlanan DSM-IV’de “otistik bozukluk” yaygın gelişimsel bozukluklar grubunda yer alan beş bozukluktan biri olarak belirlenmiştir. Otistik bozukluk tanı kriterleri olarak üç temel alan, yani sosyal etkileşimde bariz yetersizlik, iletişimde kalitatif yetersizlik ve tekrarlayıcı ilgi alanı ile aşırı uğraş başlıkları altında 12 belirti sıralanmıştır. DSM-IV’de ayrıca YGB kategorisinin alt kategorileri olarak Asperger Bozukluğu, Rett Bozukluğu, Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu ve Başka Türü Adlandırılmayan YGB (atipik otizm) yer almaktaydı, Dünya Sağlık Örgütü hastalıkları sınıflandırma sistemi olan ICD-10’da ise DSM-IV’e yakın kriterler tanımlanmıştır (21).

Mayıs 2013’te yayınlanan DSM-5’te ise bu tanı kategorisi ciddi bir değişim geçirmiştir. Öncelikle bozukluğun ismi “Yaygın Gelişimsel Bozukluk” tan “Otizm Spektrum Bozukluğu” na değiştirilmiştir ve Rett bozukluğu, OSB’nin dışında bırakılarak diğer dört kategori (Otizm, Asperger Bozukluğu, BTA YGB ve Dezintegratif Bozukluk) aynı çatı altında “Otizm Spektrum Bozukluğu” olarak isimlendirilmiştir (22).

Aşağıda tablo 1, tablo 2 ve tablo 3’de DSM-IV-TR’ye göre, tablo 4’de DSM-5’e göre tanı ölçütleri verilmiştir. (23; 1)

**Tablo 1 : DSM-IV-TR Otistik Bozukluk Tanı Ölçütleri**

**A. Aşağıdakilerden en az 6 semptomun varlığı ve bunlardan ikisinin (1), birinin de (2) ve (3)'ten olması.**

- 1) Sosyal etkileşimde nitel bozulma, aşağıdakilerden en az ikisinin görülmesi,
  - a) Sözel olmayan davranışlarda yetersizlik (göz ilişkisi, yüz ifadesi, beden postürü ve sosyal etkileşim için gerekli jestler),
  - b) Gelişim düzeyine uygun arkadaşlık ilişkisi geliştirememesi,
  - c) Başkalarının sevincini duygularını paylaşmada eksiklik,
  - d) Sosyal-duygusal karşılık verememe,
- 2) İletişimde nitel bozulma (en az 1 kriter)
  - a) Konuşma dilinin gelişmesinde gecikme olması veya hiç gelişmemesi; bunun sözel olmayan (jest, mimik) yollar ve alternatif iletişim yolları ile telafi edilememesi,
  - b) Konuşması gelişen bireylerde, konuşmayı başlatma ve sürdürmede eksiklik duyulması,
  - c) Dilin tekrarlayıcı ve idiyosenkratik kullanımı,
  - d) Gelişim düzeyine uygun, kendiliğinden olabilecek taklide dayalı (senaryolu oyunların) olmayışı,
- 3) Kısıtlayıcı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ve etkinlikler (en az 1 kriter)
  - a) Bir veya daha fazla kısıtlayıcı, tekrarlayıcı ilgi alanı ile aşırı uğraş (ister yoğunluk olsun, ister içerik tuhaflığı),
  - b) Bariz şekilde değişmez, tutkulu, işlevsel olmayan rutinlere ve ritüellere bağlılık,
  - c) Tekrarlayıcı, stereotipik el, parmak, tüm bedeni kapsayan motor mannerizm,
  - d) Objelerin sadece bir parçası ile ilgilenme,

**B. Tanı için bu belirtilerin en az bir grubunda 3 yaş öncesi başlamış olması gerekir**

**C. Ayrıca Rett bozukluğu ve dezintegratif bozukluk tanısı almamalıdır**



**Tablo 2 : DSM-IV-TR Asperger Bozukluğu Tanı Ölçütleri**

- 1) Aşağıdakilerin en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren sosyal etkileşimde nitel bozulma.**
  - a) Toplumsal etkileşimi sağlamak için yapılan el kol hareketleri, alınan vücut konumu, takınılan yüz ifadesinde, göz kontaktı gibi sözel olmayan birçok davranışta belirgin bozulmanın olması,
  - b) Yaşa uygun yaşıt ilişkisi geliştirememeye,
  - c) Diğer insanlarla eğlenme, ilgilerini ve başarılarını kendiliğinden paylaşım arayışında olmama, paylaşamama (gösterme, getirme ve işaret etmede eksiklik),
  - d) Toplumsal ya da duygusal karşılık vermeme.
- 2) Aşağıdakilerden en az birinin varlığı ile kendini gösteren davranışlar, ilgiler ve etkinliklerde sınırlılık.**
  - a) İlgilenme düzeyi ya da üzerinde odaklanamamak açısından anormal olan bir veya daha fazla basmakalıp ve sınırlı ilgi örüntüsü içerisinde takılıp kalma,
  - b) Özgül ve işlevsel olmayan, alışlageldiği üzere yapılan gündelik işlere ya da törensel davranış biçimlerine yönelik hiç esneklik göstermeksizin sıkı sıkıya uyma,
  - c) Basmakalıp ve tekrarlayıcı motor mannerizmler (ör. Parmak şıklatma, el çırpma ya da karmaşık vücut hareketleri),
  - d) Eşyaların parçalarıyla sürekli meşgul olma.
- 3) Bu bozukluk toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında belirgin sıkıntıya neden olur.**
- 4) Dil gelişiminde klinik açıdan önemli genel bir gecikme yoktur (örneğin 2 yaşına geldiğinde tek kelime, 3 yaşına geldiğinde iletişim kurmaya yönelik cümleler kurmalıdır).**
- 5) Bilişsel gelişimde ya da yaşa uygun kendi kendine yetme becerilerinin gelişiminde uyum davranışlarında (toplumsal etkileşim dışında) ve çocuklukta çevre ile ilgilenme konusunda klinik açıdan belirgin gecikme yoktur.**
- 6) Başka bir yaygın gelişimsel bozukluk ya da şizofreni tanısı için ölçütler karşılanmamalıdır.**

**Tablo 3 :** DSM-IV-TR Başka Türlü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk (Atipik Otizm) Tanı Ölçütleri

Karşılıklı toplumsal etkileşimde ağır ve yaygın bir gelişimsel bozukluk olmasının yanı sıra, sözel ve sözel olmayan iletişim becerilerinin gelişmesinde bir bozukluk olmasına ya da basmakalıp davranışlar, ilgiler ve etkinlikler bulunmasına karşın özgül bir YGB, şizofreni, şizotipal KB ya da çekingen KB için tanı ölçütleri karşılanmıyorsa bu kategori kullanılmalıdır. (Sözgelimi bu kategori “atipik otizm”i kapsar. Başlangıç yaşının geç olması ya da gözlenen semptomların tanı koymak için yetersiz kalması ya da bunların hepsinin bir arada bulunması nedeniyle otizm tanı ölçütlerini karşılamayan klinik görünüm.)

**Tablo 4 :** DSM-5 Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Ölçütleri

**A.** Aşağıda belirtildiği gibi, şimdi veya geçmişte farklı şekillerde görülen toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin olması.

- 1) Toplumsal-duygusal karşılık vermede yetersizlik (örn. olağandışı toplumsal yaklaşımdan karşılıklı diyalog yürütmekte çekilen güçlüğe; ilgilerini, duygularını veya duygulanımını paylaşmaktaki yetersizlikten, sosyal etkileşime cevap verememeye kadar olan yetersizlikler).
- 2) Toplumsal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (örn. zayıf entegre olmuş sözel ve sözel olmayan iletişim, anormal göz kontaktı ve beden dili, veya jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik ve yüz ifadesi ve beden diline kadar bariz eksikliklerin varlığı)
- 3) İlişkileri, geliştirmekte, devam ettirmede ve anlamakta güçlük, örneğin farklı toplumsal ortamlara uygun davranmamaktan, hayali oyun paylaşamamaya ve arkadaş edinememeye, arkadaşla ilgi duymamaya kadar görülen davranışlar.

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

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

- 1) Basmakalıp ve ya tekrarlayıcı motor hareketler, obje kullanımı veya konuşma (Basit motor stereotipiler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, idiyosenkritik cümleler)

- 2) Aynı olmakta ısrar, rutine sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar, (ufak değişimlerde aşırı stres, geçişlerde zorluk, sert düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih etme).
- 3) Konu veya yoğunluk açısından anormal olan sınırlı, sabitlenmiş ilgiler (yaygın olmayan nesnelere anormal aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlı ilgiler).
- 4) Duyusal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya çevrenin duyusal boyutuna aşırı ilgi (acıya/sıcağa karşı aşırı duyarsızlık, belirli ses ve dokunuşlara karşı beklenmeyen tepki, nesnelere aşırı koklama veya onlara aşırı dokunma, ışık veya hareketle görsel olarak çok meşgul olma).

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

**C.** Belirtiler gelişimin erken evrelerinde mevcut olmalı (toplumsal beklentiler sınırları aşınca dek fark edilmemiş veya daha sonra hayatta öğrendiği stratejilerle maskelenmiş olabilir)

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

**E.** Bu bozukluk zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gerilik sebebi ile olmamalıdır. Gerçi zihinsel yetersizlik ve OSB sıklıkla birarada görülür, ancak OSB ve zihinsel engellilik tanısı konulması için sosyal iletişimsel düzeyin genel gelişimin altında olması gerekir.

Not: DSM-IV'e göre Otistik Bozukluk, Asperger Bozukluğu ve YGB-BTA tanısı almış olanlara OSB tanısı verilmelidir. Sosyal iletişimsel alanda problem olan ancak OSB tanısı almayanlar sosyal(pragmatic) iletişimsel bozukluk açısından değerlendirilmelidirler.

- Zihinsel yetersizliğin eşlik edip etmediğini,
- Dil yetersizliğinin eşlik edip etmediğini,
- Bilinen bir tıbbi, genetik veya çevresel faktörün eşlik edip etmediğini,
- Başka nörogelişimsel, ruhsal veya davranışsal durumların olup olmadığını,
- Katatoninin eşlik edip etmediğini belirtiniz.

## 2.2. Epidemiyoloji

İlk epidemiyolojik çalışmalarda otizmin toplum prevalansının yaklaşık 10000'de 4 olduğu bildirilmiştir (24). 1966-1998 yılları arasında yapılan, 23 prevalans çalışmasının gözden geçirildiği bir çalışmada, OSB prevalansı 14,3/10000 olarak bulunmuştur (25). Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda OSB sıklığının %1'in üzerinde olduğu saptanmıştır (2). Amerika Birleşik Devletleri'nin "Hastalık Kontrol Merkezi" (Center for Disease Control) 2006 yılında otizm prevalansını 1/150, 2012 yılında yayınlanan raporunda ise 1/88 olarak bildirmiştir (26). Güney Kore'de yapılan kapsamlı bir epidemiyolojik çalışmada 7-12 yaş arası 55 bin çocuğun değerlendirilmesi sonucunda, OSB prevalansı %2,64 olarak saptanmıştır (27). Prevalans oranındaki artışları değerlendiren çalışmalar, sıklıkla bunun tanı kriterlerindeki değişimler, hastalık hakkında daha fazla bilgi sahibi olma, az gelişmiş bölgelerde sağlık hizmetine daha çok ulaşılması ile açıklamaktadırlar (28).

Cinsiyet açısından bakıldığında, OSB'nin erkeklerde kızlardan 3-4 kat fazla görüldüğü bildirilmektedir (2). Fombone yaptığı çalışmada, normal zekalı OSB'lilerde erkek:kız oranını 5,75:1, zeka özürlü grup için ise bu oranı 1,9:1 olarak saptamıştır (29).

## **2.3. Etiyoloji**

### **2.3.1. Genetik Faktörler**

OSB gelişiminde önemli bir faktör genetik yatkınlıktır. İkiz çalışmalarında, tek yumurta ikizleri arasında konkordansın %36-%91, çift yumurta ikizleri arasında ise %5 olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular pek çok genin etkileşimini akla getirmektedir (30). Szatmari ve arkadaşları bu bireylerin biyolojik ve biyolojik olmayan akrabalarını araştırdıkları çalışmalarında ailevi geçişin genetik yatkınlıkla alakalı olduğunu öne sürmüşlerdir. Özellikle birden fazla etkilenmiş bireyin olduğu aileler ve IQ puanları 60'ın üstünde olan otizmlilerin ailelerinde, yüksek geniş fenotip oranı bildirilmiştir (31).

Son on yılda otizm ile ilgili yapılan bağlantı ve aday gen çalışmalarının sonucunda, postsinaptik yoğunluk, sinaptogenez, hücre adezyonunda rolü olan genlerdeki hem yaygın hem nadir varyansların otizme yatkınlıkla ilgili olduğu bildirilmiştir (2).

### **2.3.2. Nörobiyolojik Faktörler**

İnsan beyinde 6-12 ay ile 3 yaş arası önemli hücre büyümeleri, sinaptogenez ve nöral sistemin devrelerinin şekillenme dönemi olmaktadır. Bu süreçlerin (hücre büyümesi, sinaptogenez, nöral sistemin formasyonu) anormal gelişmesi otizm belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açar (2). Yapılan çalışmalarda, yüz tanıma, yüz ifadesi ve bakışı anlamlandırmada rolü olan fusiform girus, amigdala ve süperior temporal sulkus alanlarında aktivasyon azlığı saptanmıştır (32). OSB'liler ile yapılan MR görüntüleme çalışmalarına göre;

-Otizm de beyin büyümesi yaşamın ilk yılında görülüp en sık frontal lob, temporal lob ve amigdalayı etkilemektedir,

- MR görüntülemede anormallik erken yaşta görülmekte ve anatomik etkileri yaşla değişmektedir (2).

Yapılan bir postmortem çalışmaya göre, özellikle hipokampus, subikulum, septal nukleuslar ve bazı amigdala alt çekirdeklerinde küçük, yoğunlaşmış nöronlarla birlikte purkinje hücre yoğunluğunda azalma bildirilmiştir (33). Otizmin etiyojisinde kortikal az bağlanırlık (underconnectivity) kuramından bahsedilmektedir. Bu görüşe

göre OSB tanılı bireylerde frontal ve beynin arka bölümleri arasında birleşmeyi sağlayan iletişimsel bandın genişliği azalmış durumdadır. Bu az bağlanırlık anormal beyaz cevher şeklinde görülmektedir ve ayrıca frontal ve arka bölgeler arası senkronizasyon azalmıştır (2). Frontal erişimin azlığı arka bölümlere daha çok iş yüklemektedir. Bu kuram bu bireylerdeki güçlü görsel mekansal becerileri, karmaşık bilgi edinme süreçlerini, yürütücü işlevlerdeki yetersizlik ve zihin teorisini destekler gibi görünmektedir (34).

### **2.3.3. Nörokimyasal Faktörler**

Otizm ile ilgili ilk nörokimyasal çalışmalarda, otistik çocukların kanlarında 5-hidroksitriptamin seviyesinin otistik olmayan çocuklara oranla yüksek olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda, dopaminin yıkım ürünü olan homovalinik asitin (HVA) beyin omurilik sıvısındaki düzeyinin yüksek olduğunu bulunmuştur. Otistik çocuklarda noradrenerjik etkinlikte azalmayı gösteren araştırmacılar, idrarda 3-metoksi-4-hidrofenilglükol (MHFG) düzeyinde azalma olduğunu bildirmişlerdir. Bir grup çalışmada ise BOS'da opioid peptid düzeyleri araştırılmış ve özellikle kendine zarar verici davranışlarda bulunan ve ağrıya duyarsız olan bazı otizmlili bireylerde yüksek endorfin düzeyleri saptanmıştır. Güncel hipotezler ise otizmin hipoglutamaterjik bozukluk olduğunu savunmaktadır (32).

### **2.3.4. Çevresel Faktörler**

OSB etiyolojisinde çevresel faktörlerin de üzerinde durulmuştur. İleri baba yaşı, annenin hamilelikte geçirdiği enfeksiyonlar, cıvaya maruziyet, tarım ilaçlarına maruziyet, hava kirliliği, egzoz dumanına hamilelikte sıklıkla maruz kalma, beslenme, D vitamini eksikliği, aşılar vs. suçlanan faktörler olmaktadır. Heterojen 40 çalışma ile yapılan bir metaanaliz perinatal ve neonatal risk faktörlerinin otizm gelişimi açısından kanıtlarının oldukça düşük olduğunu ve tek bir faktörün etiyolojide rol alamayacağını önermiştir (35). Ancak yapılan bütün çalışmalar içerisinde en tutarlı veriler “ileri baba yaşı” ile ilgili elde edilmiştir. İleri baba yaşı şuan otizm için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (2).

Cıva ile yapılan çalışmalarda perinatal ve postnatal dönemde cıvaya maruziyet ve otizm arasında bağlantı bulunmamıştır (2).

D vitamini eksikliğinin otizm etyopatogenezindeki rolü tartışılmaktadır. Araştırmalara göre gerek hamilelik gerek erken çocukluk ağında D vitamini eksikliği otizm etyopatogenezinde yer almaktadır. Birincisi beyin üzerine direkt etki (homeostazis, bağışıklık sistemi ve nörogelişimsel etki), ikincisi genleri etkilemek yoluyla iki Şekilde etkileri olduğu öne sürülmektedir (36).

Aşılarla otizmin ilişkisi de gündeme gelmektedir ancak yapılan çalışmalarda aşılarla otizm arasında bağlantı saptanmamıştır. Japonya'da 1993'te aseptik menenjit olguları görülmesi sebebi ile birkaç yıl aşılama durdurulmuş, daha sonra OSB prevalansını inceleyen çalışmalar, aşı yapılmadığı yıllarda OSB sıklığının arttığını göstermiştir (37).

## 2.4. Klinik Görünüm

Otizmlilerde genellikle belirtiler hayatın ilk ya da ikinci yılında ortaya çıkmaktadır. Dil gelişiminde gecikme, sosyal ilgisizlik veya çevreye karşı alışılmadık aşırı duyarlılığı içeren başlangıç belirtileri tipik olmaktadır (38). OSB olan çocukların yaklaşık dörtte birinin ebeveynleri çocuklarının birkaç anlamlı kelime söyledikten sonra konuşmayı bıraktığını ve sosyal becerilerinin gerilediğini ifade etmişlerdir (39).

Video kayıtlarının analizine dayalı çalışmalarda OSB tanısı konulan bebeklerin yaşamın ilk altı ayında diğer bireyleri daha az aramakta olduğunu ve onlara daha az baktığını (40), ayrıca bu dönemde bu çocuklarda sosyal gülümsemenin de az olduğu ve bu bebeklerin daha az ses çıkardığını ortaya koymuştur (41). İsmi seslenildiğinde bakmamanın sekizinci aydan itibaren OSB'li çocuklar ile OSB'li olmayan çocukları ayırt etmeye yardımcı olmaya başlayabildiği bildirilmektedir (42). OSB tanılı çocukların yeni doğan kardeşleri üzerinde yapılan bir izlem çalışmasında, OSB'li kardeşleri diğer kardeşlerden ayırt eden özellikler; göz teması, sosyal ilgi ve gülümsemede yetersizlik, jest ve işaret kullanımında sınırlılık, ismi seslenildiğinde bakmama, taklit etme becerisinde yetersizlik, alıcı ve ifade edici dilde gecikme olarak bildirilmiştir (41). Ayrıca bazı OSB'li bebekler erken gelişim evrelerinde durgun olarak tanımlanırken bir yaşına doğru stres karşısında aşırı tepki gösterme şeklinde bazı anormallikler gösterebilmektedirler (43).

2-3 yaş döneminde ise sosyal alanda en sık karşılaşılan belirtiler; göz temasının yetersizliği, sosyal oyunlara ve karşılıklı sosyal etkileşime azalmış ilgi düzeyi, ebeveynlerini duygudurumunu düzenlemek için daha az referans alma ve yalnız kalmaya eğilimli olmak olarak bildirilmiştir (43).

4-5 yaş grubunda, yaşlılardan farklılık, kısıtlı jest-mimikler, başkaları ile etkileşime girmekte isteksizlik, yaşıt aramama ve yaşıt ile ilişki sürdürmemeye belirginleşmektedir. Normal gelişen bireylerde empati seviyesi erişkin düzeyine yaklaşmaktayken, bu grupta empati söz konusu olmamaktadır (2). Dil gelişimi ve iletişim sorunları OSB tanılı bireylerin sorunlarının merkezi haline gelmektedir. Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda, otizm hastalarının yaklaşık yarısının konuşmayı iletişim yolu olarak kullanmadığı belirtilmekle beraber günümüzde erken ve daha etkin müdahaleler ile bu oran düşmektedir (44). Dil becerilerinin geliştiği vakalarda ise



stereotipik ve yineleyici dil kullanımı, ani ve geç ekolali, idiosinkratik dil, şahıs zamirlerini karıştırma, normal prozodinin kaybı, bozulmuş semantik gelişim, sosyal etkileşim için dilin kullanımında sorunları içeren tarzda dil kullanımı normalden farklı olmaktadır (45). Konuşamayan grupta ise anlamsız sesler çıkarma bazen neolojizm görülmektedir. Yine bu dönemde sallanma, kendi ekseninde dönme, parmak ucunda yürüme, garip el hareketleri, kanat çırpma gibi motor stereotipler sık görülmekte; ayrıca törensel davranışlar örneğin oyuncak dizme, oyuncakların belli parçaları ile oynama söz konusu olmaktadır. Yine hayatı olumsuz etkileyen diğer bir faktör de bu çocuklarda değişime direnç görülmesidir. Örneğin hep aynı kıyafeti giyip hep aynı yoldan yürümek, aynı tarz yemeyi seçmek ve ufak çevresel değişimlere öfke ile yanıt vermek şeklinde olabilmektedir (2). İşaret ve jestlerin kullanımı muhtemelen ortak dikkat işlevlerindeki yetersizliğe ikincil olarak bozulma göstermektedir (46).

Wing ve Atwood okul çağındaki çocukları üç gruba ayırmıştır;

a) Soğuk-mesafeli grup; kendisi sosyal ilişki başlatmaz, zamanının çoğunu tekrarlayıcı davranışlarla geçirir, sosyal ilişkiye yanıtsızdır. Engellendiğinde öfkelenir.

b) Pasif grup; başkalarının yaklaşımına izin verir ancak uygun yanıt veremez. Birinci gruba göre daha iyi işlevleri vardır.

c) Aktif ancak tuhaf grup; iyi işlevli otizmliler ve Asperger bozukluğu tanısı alanlardır. Başkaları ile iletişim başlatabilirler, ancak ilişki biçimleri tuhaftır. Sık sık tekrarlayıcı sorular sorarlar ve uygunsuz dokunmaları vardır (47).

Bu çocukların bir kısmında kısmi içgörü vardır, “farklı” olduklarının farkındadırlar. Yaşlıları ile birlikte olma çabaları vardır, ancak beceriksizlik ve tuhaflikları nedeniyle küçümsemeye maruz kalırlar, bunu fark ettiklerinde depresif belirtiler gelişebilir. Bir kısmı ise sosyal kısıtlılık sebebiyle dışlanmışlığı tam algılayamayabilirler (2).

Ergenlik döneminde OSB tanılı çocuklarla yapılan bazı çalışmalar, bu yaşlarda özellikle normal zeka düzeyine sahip grupta, sosyal ilişkilerde motivasyon artışından ve daha fazla insan ihtiyacı duyulmasından söz ederek bunu hormonal değişimlerle ilgili bulmaktadır (48). Bu yaş diliminde normal zekâyâ sahip OSB tanılı bireyler, gruba ait olamama ve akran tacizi sebebi ile sıklıkla depresyon geçirmektedir. 11-20 yaş arası yüksek işlevli OSB tanısı alan grubun %40’ında intihar düşüncesi veya girişimi tespit

edilmiştir (49). Zekâ geriliği olan grupta ise bu dönemde temel belirtiler devam etmekte, sıklıkla öfke, dürtü kontrol sorunlarına, öz bakımda kısıtlılıklara, değişime dirence ve yıkıcı davranışlara sık rastlanmaktadır (2).

## **2.5. Ayırıcı Tanı**

Çok küçük yaştaki çocuklarda ruhsal gelişimin bir alanında sorun varsa, genelde başka alanlarda da defisit sık görülmektedir. Örneğin dil gelişim geriliği olan bir bireyde duygusal yetersizliğin görülmemesi veya zihinsel geriliği olan çocuklarda dil gelişiminin iyi olması ve duygusal alanın tam olarak yaşıtları gibi gelişmesi beklenmemektedir (50). Yaş küçüldükçe ayırıcı tanıda güçlükler söz konusu olmaktadır (2).

Tanısal olarak OSB ile sık ayırıcı tanı gerektirecek durumlar aşağıda tartışılacaktır:

### **2.5.1. Dil Bozuklukları**

1-3 yaş arasında alıcı dil problemi olan çocuklarda, otistikler gibi sosyal yetersizlikler ve tekrarlayıcı hareketler görülebilmektedir. Ancak bu yaşlarda bile işaret etme ve geleneksel jest-mimik kullanımı açısından otistiklerden daha iyi oldukları tespit edilmiştir (20).

### **2.5.2. Sosyal-İletişimsel Bozukluk**

DSM-5'te nörogelişimsel bozukluklar grubu içinde iletişimsel bozukluklardan söz edilmektedir. Bu tanı kategorisinin kriterleri "Sözel ve sözel olmayan iletişimde süregiden zorluklar, iletişimi sosyal içeriğe uygun biçimde değiştirmede ya da dinleyicinin ihtiyacını anlamakta zorluk, diyalogda kuralları takip etmede ve hikâyeye anlatmada güçlük, açık ifade edilmeyen şeyi kavramada güçlük," şeklinde görülen ve bu iletişimsel sorun sebebi ile sosyal akademik, mesleki yetersizlik oluşmasının tanı için şart olduğu belirtilmektedir. OSB tanısı alanlar, zihinsel engellilik veya genel gelişimsel gerilik gösterenler ve tıbbi-nörolojik sebeple bu sorunları olduğu bireylerde bu tanı konulamamaktadır (1).

### **2.5.3. Mental Retardasyon**

Otistiklerin büyük çoğunluğunda mental retardasyon olduğundan, ayrıca ağır seyreden mental retardelerde sosyal becerilerde defisit ve tekrarlayıcı davranışlarının sık görülmesi ayırıcı tanıyı zorlaştırmaktadır (20). İlk bir yaşta otistiklerin diğer gelişimsel bozukluklardan en önemli farkı “ismi çağrılınca bakmaması”dır. 3 yaşında otistikler ve mental retardelerin farkı; otistiklerin çevreden izole görünmeleri, erişkinlerin ilgisini çekmekte isteksizlikleri, başka çocuklar gibi oynamamaları, boş bakışlarının olması ve sese garip duyarlılıklarıdır (51).

### **2.5.4. Tepkisel Bağlanma Bozukluğu**

DSM sistemi bu tanı kategorisini özellikle uygunsuz bakıma bağlı gelişen sosyal gelişmede aksamalar için kullanmıştır. Kötü bakıma maruz kalan ya da uyaran yoksunluğu yaşamış kurum çocuklarında, otizm benzeri belirtiler bildirilmiştir. Bu grupta uygunsuz bakımın tespit edilmesi ve sürecin ona bağlı olması, bakım düzeltilince tedaviye hızlı yanıt vermesi ayırıcı tanıda önem teşkil etmektedir (2).

### **2.5.5. Görme İşitme Engelliler**

Görme engelli çocuklarda hem dil gelişiminde aksama, hem sosyal becerilerde kısıtlılık, hem de tekrarlayıcı davranışların olduğu bilinmektedir. Bu gruptaki çocuklar yaklaşıp iletişim başlatıldıktan sonra iletişimi yürütebilmekte, uygun duygusal yanıt verebilmektedirler. Bazen işitme kaybı sebebi ile konuşma gecikmesi ve sosyal gerilik görülebilir, bu olgularda hızlı müdahale ile işitme zorluğunun giderilmesi hem dil gelişimi hem de duygusal gelişimleri düzelmesini sağlamaktadır (20).

### **2.5.6. Çok Erken Başlangıçlı Şizofreni**

Eğer erken gelişim evrelerinde sosyal iletişimsel alanda ağır defisit yoksa sonradan gerileme ve pozitif psikotik belirtiler eklenmişse, bu psikotik bir süreçtir. Ancak erken yaşlardan itibaren gelişimsel aksamalar varsa öncelikli tanı otistik bozukluktur (2). Erken başlangıçlı şizofrenilerin %25'inin yaşam boyu “Yaygın Gelişimsel Bozukluk” ek tanılı olduğu belirtilmiştir (52).

### **2.5.7. Selektif Mutizm**

Bu çocuklarda tanıdık bireylerle sözel ve sözel olmayan iletişimde problem yoktur. Tanımadıkları kişilerin yanında sözel ve sözel olmayan bütün iletişim yollarını kapatmaktadırlar (20).

### **2.5.8. Landau-Kleffner Sendromu**

Eğer otistik belirtiler geç başlamışsa, başlangıçta normal gelişim gösterip daha sonra algılayıcı ve ifade edici dil gerilemişse, sosyal duyarsızlık ve davranışsal sorunlar bir nöbet sonrası görülmüşse veya tipik EEG anomalisi ile birlikte ise LKS akla gelmelidir (2).

### **2.5.9. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu**

DEHB ve OSB sıklıkla bir arada bulunan nörogelişimsel bozukluklardır. OSB ve DEHB'nin bir arada görülme sıklığını inceleyen çalışmalar %28-83 komorbidite varlığını ortaya koymaktadır (2; 53; 13; 54). Bütün bu bilgiler iki bozukluk arasında muhtemel ortak nörobiyolojik faktörleri düşündürmektedir. Aday gen çalışmaları OSB'de DRD4'ün rolü olmadığını, DAT1 ve COMT rolünün net olarak saptanmadığını, DRD3 ve MAOA muhtemel ortak genler olabileceğini öne sürmektedir (55). Tedavi edilmeyen hiperaktivite, OSB tanılı bireylerde, eğitsel tedavilere yanıtı ve öğrenmeyi olumsuz etkilemekte, fevrilik ve saldırganlığa yol açmakta, hastanın ve bakım veren kişinin hayatını zorlaştırmaktadır (2).

## 2.6. Komorbidite

Çalışmalar, OSB tanılı çocukların çoğunluğunun, eşlik eden en az bir psikiyatrik bozukluk tanısı aldığını göstermektedir (3). Geçmiş yazına baktığımızda Kanner'in ilk yazılarında tanımlanan olgularda 'fobiler' bildirilmiş, Hans Asperger'in olgularında sıklıkla, karşıt gelme bozukluğu ve başka dışa vurum bozukluklarından söz edilmiştir (2). OSB olan çocuklarda komorbidite, belirgin klinik bozulmaya yol açmakta ve hem çocukların hem de ailelerin hastalık yükünü artırmaktadır. Sorun davranışlar, komorbid psikiyatrik bozukluğun klinik görünümü olarak tanımlanırsa daha özgün tedavi mümkün olmaktadır (4). Rosenberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 4343 OSB olan çocuk internet üzerinden ebeveyn raporları ile değerlendirilmiş. Daha büyük yaşta olmak, AS tanısına sahip olmak, daha yüksek SRS skorları, otistik regresyonun olmaması, beyaz olmamak, zihinsel engelli olmak, psikiyatrist veya psikolog tarafından değerlendirilmiş olmak ve annede psikiyatrik hastalık öyküsü olması artmış oranda psikiyatrik komorbidite ile ilgili bulunmuştur (56). OSB'li çocuklarla yapılan çalışmalarda, çocukların komorbid psikiyatrik bozukluğa sahip olma oranları, OSB olmayan psikiyatri kliniklerindeki çocuklara göre daha yüksektir (3). 10-14 yaş arası OSB çocuklarla yapılan bir çalışmada %71'inde en az bir, %41'inde iki ve daha fazla, %24'ünde üç ve daha fazla eşlik eden psikiyatrik bozukluk saptanmıştır. Bu çalışmada en sık konulan ek tanı Sosyal Anksiyete Bozukluğu %29, DEHB %28, KOKG %28,1 olmuştur (53). Yine başka bir çalışmada 5-17 yaş arası 109 çocuk değerlendirilmiş, %71'inde en az bir komorbid psikiyatrik bozukluk tespit edilmiştir. Bu örnekte özgül fobi, OKB ve DEHB prevalansı yüksek bulunmuştur (4). Ghaziuddin ve arkadaşlarının 35 Asperger Sendrom'lu birey ile yarı yapılandırılmış görüşme kullanarak yaptığı iki yıllık takip çalışmasında, %65 ek psikiyatrik bozukluk bulunmuştur. Çocukluk çağında en sık DEHB eşlik ederken, ergen ve erişkinlerde en sık Majör Depresif Bozukluğa rastlanılmıştır (9). Erişkin AS olan 54 katılımcının SCID-I ve SCID-I'de yer almayan DEHB ve Tourette Sendromu tanıları için ek klinik değerlendirme ile yapılan çalışmada, %70'inde en az bir MDB epizodu geçirmiş, %50'sinde yineleyen MDB epizod, %9'unda ise BB tespit edilmiştir (14). Erişkin OSB bireylerle yapılan başka bir çalışmada 122 normal zekâ kapasitesine sahip kişi değerlendirilmiş; duygudurum bozukluğunun %53, anksiyete bozukluğunun %50, DEHB'nin %43 oranında olduğu ve bu tanıların sıklığında cinsiyetler arası farklılık

olmadığı saptanmıştır. Aynı çalışmada YGB-BTA grubunda, ASKB ve madde kötüye kullanımı tanılarının da yaygın olduğu bulunmuştur (12). YGB-BTA grubunda yapılan başka bir çalışmada 6-12 yaş arası 94 katılımcı komorbidite açısından araştırılmış, % 80,9'unun ek psikiyatrik tanısı, %54,3'ünün iki veya daha fazla ek tanıya sahip olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada en sık (%61,7) komorbid yıkıcı davranım bozukluğu, ikinci sırada (%55,3) anksiyete bozukluğu bulunmuştur. Bu çalışmada komorbid bozukluğu olan çocuklarda olmayanlara göre sosyal iletişimde daha çok defisit saptanmıştır (10). Munese ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 44 OSB'li birey DSM-IV kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Katılımcıların %36,4'ünde duygudurum bozukluğu tanısı olduğu ve bunların % 75'inin BB olduğu saptanmıştır (7). Güncel bir çalışmada 10-17 yaş arası entelektüel kısıtlılığı olmayan 35 katılımcı K-SADS kaynak alınarak oluşturulan Otizm Komorbidite Görüşmesi ile değerlendirilmiştir. %77'sinde en az bir psikiyatrik bozukluk, %60'ında iki veya daha fazla psikiyatrik bozukluk tespit edilmiştir (3). Ülkemizde yapılan iki çalışmadan ilki, 37 AS olan hastada %94'ünde en az bir ek psikiyatrik bozukluk, % 70'inde birden fazla ek tanı tespit edilmiştir. En sık görülen tanıları sırasıyla; anksiyete bozuklukları %54, yıkıcı davranım bozukluğu %48, duygudurum bozukluğu %37 oranındadır (13). İkinci çalışmada 30 YFO tanısı olan birey, 30 AS tanılı birey ile komorbidite açısından karşılaştırılmış, her iki grupta yüksek oranlarda psikiyatrik komorbidite bulunmuştur. YFO grubunda %93,3, AS grubunda %100 eşlik eden psikiyatrik bozukluk saptanmıştır (54).

### **2.6.1. Anksiyete Bozuklukları**

Çeşitli çalışmalarda OSB olan kişilerde kaygı bozukluğu oranları %17-84 arasında değişmektedir (4; 57). Van Steel bir metaanaliz çalışması ile OSB tanılı bireylerde kaygı bozukluğunun prevalansı ve kaygı bozuklukları alt gruplarını inceleyerek, OSB'lilerin %39,6'sının en az bir kaygı bozukluğu olduğunu, en çok rastlanılan kaygı bozukluklarının sırası ile özgül fobi, OKB ve sosyal anksiyete bozukluğu olduğunu bildirmiştir (57).

### **2.6.2. Obsesif Kompulsif Bozukluk**

Kompulsif eğilimler otizmin bir parçası olduğu için OSB’de OKB tanısı tartışmalı bir konu olmaktadır. OKB tanısı OSB’li bir bireyde ancak mevcut tekrarlayıcı davranışlarda niteleyici bir değişim ve niceleyici olarak aşırı artma olduğu zaman düşünülmelidir (2). 2011 yılında yapılan bir meta analizde, olguların %17’sinde OKB saptanmıştır (57). Ülkemizde yapılan çalışmalardan birinde sadece Asperger Sendromu olan katılımcılarda %56 oranıyla OKB, ergenlikte en sık görülen bozukluk olurken diğerinde hem Asperger hem de yüksek fonksiyonlu otizm grubunda %37 oranında tespit edilmiştir (13; 54). Otizmlilerde gelişen obsesif kompulsif davranışlar tipik gelişen çocuklardan bazı farklılıklar göstermektedir. Bu grubun takıntıları daha çok objeler, mekanik/elektrik, bilgisayarlar vs. iken normal gelişen bireylerde daha çok inanç, cinsellik, insan ilişkileri vs. ile ilgili olmaktadır (2).

### **2.6.3. Tik Bozuklukları**

OSB tanılı bireylerde tik bozukluğu sıklığına dair farklı bilgiler söz konusudur. Baron Cohen otizmlilerde sadece %4 oranında tik bozukluğu bildirmiştir (2). Mukaddes ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada YFO grubunda %30, Asperger Sendromu olanlarda %26 oranında tik bozukluğu saptanmıştır (54). Genelde hiperaktivitenin eşlik ettiği OSB’lilerde ergenlik öncesi tikler görülebilmektedir. Bireyin genel fonksiyonu bozulduğu zamanlarda örneğin depresyondaiken tikler artar. Tikler ve OSB’nin komorbiditesine dair başka önemli bir yaklaşım Zapella tarafından ileri sürülmüştür. Erken yaşlarda görülen tikler ve regresif tip otizmi olan olguları “dismatürasyonel sendrom” olarak adlandırmıştır. Diğer OSB’li gruptan farklı olduğunu, otistik özelliklerin gerileyebileceğini iddia etmiştir (58).



## 2.7. Tedavi

Otizmin radikal bir tedavisi olmadığı için, klinisyenler bireyin işlev düzeyi ve problemleri alanlarına uygun müdahale ve tedavi programları geliştirip, çocuğun ve ailenin baş etmelerine aktif katkıda bulunmak zorundadırlar (20). Temel yaklaşım eğitsel yaklaşımlardır. Bu eğitsel yaklaşımlar sosyal-iletişimsel alanda gelişmeyi, istenmeyen davranışları azaltmayı, yeni beceriler kazandırmayı hedeflemelidir. Uygulamalı Davranış Analizi (Applied Behavior Analysis) en etkin tedavi programıdır (2). Özellikle erken dönem programlarda iletişim becerilerini edinme, alıcı dilde ilerleme, vokal davranış taklidi, ilk kelimeleri çıkarma ve ifade edici dilin karmaşıklığını anlamada, çocuğun öğrenmesi ve hayatını olumsuz etkileyen davranışların azaltılmasında etkin bulunmuştur. Haftada 47 saatte kadar çıkan bu davranışçı tekniklerle, başarının %47 gibi yüksek bir düzeyde olduğu bildirilmiştir (59).

OSB'de temel belirtileri iyileştiren bir ilacın henüz geliştirilmemiş olmasına rağmen, bu grupta eşlik eden davranışsal sorunlar için ilaç kullanımına sık rastlanmaktadır. İlaç kullanımına başlamadan önce hedef belirtileri tespit etmek gerekir (2). Risperidon ve aripiprazol başta olmak üzere atipik antipsikotikler irritabilite, öfke, tik ve tekrarlayıcı davranışlarda, serotonin geri alım inhibitörleri anksiyete, depresyon, obsesif kompulsif bozuklukta, atomoksetin ve psikostimülanlar hiperaktivite ve dikkat sorunlarında, antiepileptikler ise duygudurum düzenleyicisi olarak verilebilir.

## 2.8. Prognoz

Tedavi öncesi IQ seviyesi, erken yaşta tedaviye başlanması, tedavinin miktarı-tedaviye devam edilme süresi, aile özellikleri, biyolojik faktörler (dismorfoloji, baş çevresi, nöbet, regresyon öyküsü, uyku problemleri), sosyal kaçınma tedaviye yanıtta önemli faktörler olarak belirlenmiştir (60). Farley ve arkadaşları, yaptıkları ortalama 24 yıllık izlem çalışmasında, 41 normal zekâlı otizm tanılı bireyler değerlendirilmiş; %39'nun üniversite bitirebildiğini, %27'sinin tam zamanlı, %27'sinin yarı zamanlı işi olduğunu, sadece %10'unun işsiz kaldığını, %7'sinin evlendiğini, %33'ünün flört ilişkisi olduğunu, %27'sinin ehliyet alabildiğini ve araba kullandığını, %22'sinin kendi başına yaşadığını, %56'sının ebeveyni ile yaşadığını, az bir kesiminin grup evinde (%10) yaşamını sürdürdüğünü ve %8'inin sosyal kurumlar desteği ile kendi evinde yaşadığını bildirmişlerdir (61). Daha ağır alt işlev düzeyli otizm tanılı bireylerin uzun süreli takip çalışmasında ise çok olumsuz gidiş bildirilmiştir. Bu çalışmadaki bireylerin yalnızca %4'ünün bağımsız hayat sürdürebildiği, büyük oranda çok kötü veya kötü gidiş olduğu belirtilmiştir (62).

## 2.9. Pediatrik Bipolar Bozukluk

PBB, alevlenmeler ve yatışmalarla seyreden kronik bir hastalıktır. PBB olguları, 20. yüzyılın başlarında dönemin önemli psikiyatristleri tarafından bildirilmiştir. Esquirol (1845), Krapelin (1921), Kasenin (1931), Bleuler (1934) bunlardan bazılarıdır. Kraepelin'e göre BB çocuklarda nadirdir fakat insidansı ergenlerde artmaktadır (63). BB olan erişkinler ile yapılan geriye dönük çalışmalar, katılımcıların %60'ında duygudurum bozukluğu belirtilerinin, 20 yaşından önce başladığını ortaya koymaktadır (64). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda PBB sıklığının %1-2 olduğu, eğer silik, eşik altı belirtiler de katılırsa oranın %6'ya kadar çıkabildiği bildirilmiştir (65; 66).

Erişkin BB hastalarının birinci derece yakınlarında BB prevalansı normal toplumdan 8-10 kat daha fazla bulunmuştur (67). Yazında PBB için genetik etiyojji çalışmalarında, kalıtsallığın %80'in üzerinde olduğu tahmin edilmektedir (17; 68). Şüpheli genler ile ilgili yoğun çalışmalar ve bağlantı çalışmalarının güncel meta analizleri ışığında, bazı kromozom bölgeleri tanımlanmıştır. Bunlar 13q, 22q, 9p22.3-21.1, 10q11.21-22.1, ve 14q24.1-32.12 bölgeleridir (17; 69).

Yapısal ve fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında, kortikal ve subkortikal bölgelerde beyaz madde hiperintensitesi, amigdala, hipokampus ve singulat girus hacimlerinde küçülme, dorsolateral prefrontal kortekste gri madde hacminde azalma gibi değişik beyin bölgelerinde bir takım değişiklikler gösterilmiştir (70).

Manik belirtilerin ortaya çıkışının yaşa uygun gelişimsel özellikler açısından farklılıklar gösterebileceği dikkate alınmalıdır. Örneğin manik epizoddaki bir erişkinden farklı olarak okul çağındaki bir çocuğun, riskli iş yatırımlarında bulunması, dikkatsizce araba kullanması, başını alıp uzak yerlere gitmesi veya çok sayıda kişiyle ve rastgele cinsel ilişkiye girmesi beklenmemektedir. Bununla birlikte uygunsuz cinsel davranışlar (örneğin başkalarına uygunsuzca dokunmak, insanların içinde mastürbasyon yapmak veya cinsel içerikli resimler çizmek), hiç yapmadığı bir şekilde tehlikeli oyunlar ya da davranışlar (örneğin yüksek yerlerden atlama, cambazlık yapma gibi) sergileyebilirler (70).

Manik çocukların azalmış uyku miktarı da çoğunlukla uyku öncesi aşırı aktiviteye bağlı olabilir. Odalarını tekrar tekrar düzenleme gibi amaca yönelik etkinlikte

artış görülebilir. Hızlı konuşma hemen tüm yaş gruplarında benzerdir ve durdurmak güç olabilir. Düşünce akışında hızlanma da çocuk ve ergenlerde tipiktir. Fikir uçuşması da erişkinlere benzerdir ancak içerik yaşa özgüdür. Çocuklarda hiperseksüalite “cinsellik içeren küfürlü konuşma”, “cinselliğe ilişkin uygunsuz söz ve davranışlar”, “aşırı mastürbasyon”, ergenlerde ise “sık partner değiştirme” şeklinde olabilir. Yaşa özgü davranışlarda tehlike düzeyi yüksek, zevk veren aktiviteler belirginleşir. Tüm yaş gruplarında, aşırı cesaret ve meydan okuma çok yaygındır (71). Kowatch ve arkadaşları 2005 yılında yayınladıkları bir metaanaliz çalışmasında çocuk ve ergenlerde mani belirtilerinin görülme sıklıklarını ortaya koymuşlardır. Bu meta analize göre “artmış enerji düzeyleri” ve “distraktibilite” en sık görülen belirtilerken “cinsellik artışı” en az bildirilen belirti olmuştur (72).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Diler ve arkadaşları Adana İlinde 7-11 yaş arası 56335 çocuk arasından randomize seçilen 2468 birey çalışmaya almışlardır. Katılımcıların ebeveynleri YMDÖ-ABF ve ÇDDÖ doldurmuşlardır. Duygudurum elevasyonu, aktivite düzeylerinde artış ve zayıf iç görü en sık rastlanılan manik belirtiler olarak belirlenmiştir. PBB tanısı alan çocuklarda ÇDDÖ ve ÇDDÖ-PBB profilinde diğer çocuklardan daha yüksek puanlar almışlardır (73). Daha önce yayınlanan bir meta analizde PBB tanılı çocuklarda dikkat, anksiyete/depresyon ve agresyon alt ölçeklerinde tutarlı yükseklik rapor edilmiştir (74). Bu çalışmalara dayanarak ÇDDÖ-PBB profili ÇDDÖ'nün anksiyete/depresyon, dikkat problemleri, saldırgan davranış alt ölçekleri olarak tanımlanmıştır (73).

İrritabilite, negatif duygusal olay veya durumlara karşı öfkelenme eşiğinin düşük olması olarak tanımlanır (75). İrritabilite, manisi olan çocuk ve ergenlerin hemen hepsinde bulunduğundan PBB için duyarlı bir belirtidir. Bununla birlikte iritabilite diğer bazı tanısal durumlar için de (ör. davranım bozukluğu, MDB, yaygın anksiyete bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu gibi) geçerlidir. Diğer taraftan iritabilite DEHB ve YGB olan çocuklarda da sıklıkla görülmektedir. Bu nedenle iritabilite PBB için düşük özgüllüğe sahiptir. Bazı çalışmalar tek başına kronik iritabilitenin varlığını, özellikle iritabilite şiddetliyse, agresyon eşlik ediyorsa ve değişkenlik gösteriyorsa bipolar çocuk ve ergenlerde birincil duygudurum belirtisi olduğunu ve bunlarda kabarmış/taşkın duygudurumun nadir olduğunu öne sürmüşlerdir (76; 77).

Mani için gerekli bir semptom olmasa da psikotik belirtiler PBB’de %16-60 arasında görülmektedir. İşitsel halüsinasyon en sık gözlenen psikotik belirtidir (78). Erken başlangıçlı (18 yaşından önce) ve geç başlangıçlı (40 yaşından sonra) BB tanısı olan olguların karşılaştırıldığı bir çalışmada erken başlangıçlı hastalarda psikotik belirtiler daha sık bulunmuştur (%47’ye karşı %26) (79).

BB’nin çocuk ve ergenlerde erişkinlere göre daha sık karma epizodlarla ortaya çıktığı konusunda hemen hemen fikir birliği bulunmaktadır (80; 81). Bazı araştırmacılar yıllarca süren karma dönemlerle birlikte gün içinde mani ve depresyon arasında hızlı döngülerin olduğunu bildirmişlerdir. Fakat bu klinik seyir sürecinde sıklıkla değişimler arasında açık ve net bir sınırın olmaması karma veya başka bir epizod varlığı tanısını zorlaştırmaktadır (76).

Depresif belirtiler PBB çalışmalarında sıklıkla bildirilen klinik özellikler arasındadır ve BB olan erişkinler sıklıkla çocukluk ve ergenlik çağlarında depresif dönemler yaşadıklarını bildirmektedir (64). PBB tanısı alan çocuk ve ergenler PBB tanısı öncesi ve sonrasında sıklıkla belirgin depresif belirtiler ve dönemler yaşamaktadırlar ve majör depresif atak (MDA) tanısı almaktadırlar. Yakın zamanlı bir çalışma BB olan çocuk ve ergenlerin %50’den fazlasının ilk epizod olarak MDA geçirdiklerini bildirmektedir. Depresif tablo mani veya karma epizod öncesinde ortaya çıkabilir. Diğer taraftan hafif ve geçici manik belirtiler de depresyon öncesinde var olabilir. Bu nedenle depresyonu olan her çocuk ve ergen geçmişteki manik belirtiler açısından sorgulanmalıdır (82).

BB tedavisinde ilaç kullanımı tedavinin birinci şartı olarak kabul edilmektedir. Öte yandan farmakoterapinin yanında psikoterapi uygulanması çoğu hastada etkili olmaktadır. BB tanısı olan hastalara uygun ilaçları saptamak için, hastanın hastalık döneminin şiddeti, psikotik özelliğin olup olmaması, geçmiş dönemdeki riskli davranışlarının ve bu dönemlerdeki sağaltım yanıtlarının süre ve biçim özelliklerini, hastanın iç görüşü ve sağaltımı konusundaki işbirliği derecesi, hastanın yaş ve genel tıbbi durumu, sosyal güvencesi ve tedavi tercihi gibi unsurlar bir arada değerlendirilmelidir (83). PBB’de belirtilen tedavi akış şemalarında herhangi bir psikotik belirti olmaksızın ilk basamak tedavileri olarak lityum, valproat, karbamazepin gibi duygudurum düzenleyiciler ya da olanzapin, ketiapin, risperidon gibi atipik

antipsikotiklerin tek başına tedavide kullanılması önerilmektedir. Ancak bozukluğa psikotik belirtiler de eklenmiş ise duygudurum düzenleyici ve atipik antipsikotikten oluşan ikili kombinasyon tedavileri tercih edilmektedir (84).

### Bipolar I Bozukluğu DSM-5 Ölçütleri

Bipolar I Bozukluğu tanısı koyabilmek için, bir mani dönemi için aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gerekir. Mani döneminin öncesinde ya da sonrasında hipomani ya da majör depresyon dönemleri bulunabilir.

Mani, hipomani ve majör depresyon tanı ölçütleri sırasıyla tablo 5-6-7'de verilmiştir (1).

**Tablo 5 : Mani Dönemi DSM-5 Tanı Ölçütleri**

- A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az bir hafta (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirdiyse herhangi bir süre) süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.
- B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (irritabl bir duygudurum varsa dördü belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:
- 1) Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
  - 2) Uyku gereksiniminde azalma (örn. Yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak hisseder).
  - 3) Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
  - 4) Düşünce uçuşması ya da düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
  - 5) Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.
  - 6) Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikomotor kışkırtma (ajitasyon) (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik).
  - 7) Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. Aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma)
- C. Duygudurum bozukluğu, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağırdır ya da psikoz özellikleri vardır.
- D. Bu dönem, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.
- Not: Antidepresan tedavi (örn. ilaç tedavisi, elektrokonvülsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir mani dönemi, bir mani dönemi için, dolayısıyla bipolar I bozukluğu tanısı için yeterli bir kanıttır.
- Not: A-D tanı ölçütleri bir mani dönemini oluşturur. Bipolar I bozukluğu tanısı konabilmesi için yaşam boyu en az bir kez mani dönemi geçirmiş olması gerekir.

**Tablo 6 :** Hipomani Dönemi DSM-5 Tanı ölçütleri

- A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az dört ardışık gün süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.
- B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (çabuk kızan bir duygudurum varsa dördü sürmüştür, bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişik ve belirgin derecede olmuştur:
- 1) Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
  - 2) Uyku gereksiniminde azalma (örn. Yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar).
  - 3) Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
  - 4) Düşünce uçuşması ya da düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
  - 5) Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.
  - 6) Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikomotor kıskırma (ajitasyon) (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik).
  - 7) Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. Aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma)
- C. Bu dönem, kişinin belirtisiz olduğu zamanlarda olduğundan çok daha değişik, işlevsellikte belirgin değişikliğin görüldüğü bir dönemdir.
- D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.
- E. Bu dönem, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için servise yatırılmasını gerektirecek denli ağır değildir. Psikoz özellikleri varsa söz konusu dönem, tanım olarak, mani dönemidir.
- F. Bu dönem, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.
- Not: Antidepresan tedavi (örn. ilaç tedavisi, elektrokonvülsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir hipomani dönemi, bir hipomani dönemi tanısı için yeterli bir kanıttır. Ancak bir ya da iki belirti (özellikle antidepresan kullanımından sonra ortaya çıkan çabuk kızamada artış, sinirlilik ya da kıskırma belirtileri) bir hipomani



dönemi tanısı için ne yeterli sayılmalı, ne de bipolar bozukluğa yatkınlığın bir göstergesi olarak görülmelidir.

Not: A-F tanı ölçütleri bir hipomani dönemini oluşturur. Bipolar I bozukluğunda hipomani dönemleri sık görülür, ancak bipolar I tanısı konabilmesi için hipomani dönemlerinin olması gerekli değildir.

**Tablo 7 :** Majör Depresyon Dönemi DSM-5 Tanı Ölçütleri

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri (1) çökkün duygudurum ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk alamamadır.

Not: açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri kapsamayın.

- 1) Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn. ağlamaklı görünür). (Not: çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir.)
- 2) Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (öznel anlatıma göre ya da gözlemlerle belirlenir.)
- 3) Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma (örn. bir ay içinde ağırlığının %5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma. (Not: Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır.)
- 4) Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.
- 5) Neredeyse her gün, psikomotor kısırma (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca, öznel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil).
- 6) Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü).
- 7) Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısız olabilir) (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).
- 8) Neredeyse her gün, düşünmekte ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir).
- 9) Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama).

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: A-C tanı ölçütleri bir majör depresyon dönemini oluşturur. Bipolar I bozukluğunda majör depresyon dönemleri sık görülür ancak bipolar I bozukluğu tanısı konabilmesi için böyle dönemlerin olması gerekli değildir.

Not: Önemli bir yitim (kayıp) (örn. yas, batkınlık (parasal çöküntü), doğal bir yıkım sonucu yitirilenler, önemli bir hastalık ya da yeti yitimi) karşısında gösterilen tepkiler arasında, A tanı ölçütünde belirtilen, yoğun bir üzüntü duygusu yaşama, yitimle ilgili düşünüp durma, uykusuzluk çekme, yeme isteğinde azalma ve kilo verme gibi belirtiler olabilir bunlar da bir depresyon dönemini andırabilir. Bu gibi belirtiler anlaşılabilir ya da yaşanan yitime göre uygun bulunabilirse de, önemli bir yitime olağan tepkinin yanı sıra bir majör depresyon döneminin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu karar, kişiden alınan öykünün ve yitim bağlamında yaşanan acının kültürel ölçütlere göre dışavurumunun değerlendirilmesini gerektirir.

**Tablo 8 :** Bipolar I Bozukluğu DSM-5 Tanı Ölçütleri

- A. En az bir mani dönemi için tanı ölçütleri karşılanmıştır.
- B. Mani ve majör depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

**Tablo 9 :** Bipolar II Bozukluğu DSM-5 Tanı Ölçütleri

- A. En az bir hipomani dönemi için (yukarıda “Hipomani Dönemi” başlığının altında yer alan A-F tanı ölçütleri) ve en az bir majör depresyon dönemi için (yukarıda “Majör Depresyon Dönemi” başlığı altında yer alan A-C tanı ölçütleri) tanı ölçütleri karşılanmıştır.
- B. Hiçbir zaman bir mani dönemi geçirilmemiştir.
- C. Hipomani ve majör depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı şizoduygulanımsal bozukluk, şizofreni, şizofrenimsi bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.
- D. Depresyon belirtileri ya da depresyon ve hipomani dönemleri arasında sık gidip gelmelerin neden olduğu öngörülemezlik durumu, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

## 2.10. Otizm Spektrum Bozukluğunda Bipolar Bozukluk Komorbiditesi

OSB tanılı çocuklarda agresyon ve kendine zarar verme en sık kliniğe başvuru sebebi olmaktadır. Bu davranışlar, genellikle gelişimsel bozukluktan ziyade altta yatan psikiyatrik komorbiditeye, özellikle de duygudurum bozukluklarından birine, bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Maalesef komorbid psikiyatrik tanılar sıklıkla atlanmakta ya da tanınmamaktadır (5). OSB popülasyonunda BB tanısı koymak oldukça güç olabilmektedir. OSB’li çocuklar başka insanlara komik gelmeyecek durumlarda gülebilirler, duyguları reaktif olma eğilimindedir, kendi dünyalarında olup bitenle birlikte duygudurumları dalgalanma gösterebilmektedir (4). OSB olan bireyler özellikle düşük entelektüel becerileri olanlar (IQ:70’in altı) kısıtlı sözel iletişim becerileri ve uygun olmayan yüz ifadelerine sahiptirler. Üzgün ve değersiz hissetme gibi içsel deneyimlerini aktarmakta güçlük yaşarlar. Ayrıca klinisyenlerin bu çocukların depresyon veya hipomani belirtilerini affektlerinden ve davranışlarından gözlemleyebilmesi oldukça zor olabilmektedir (7). Yüksek işlevli otizm ve AS’li kişilerde kişinin kendisinden öykü alınabildiği için duygudurum değişimlerini daha belirgin biçimde tanımlanabilir. Ancak bu çocuklarda da OSB’nin bazı belirtileri mani ile karışabilir, örneğin patlayıcı, tek yönlü, uzun konuşmalar maniklerdeki logoreye, tuhaf bazen sınır bilmez insan ilişkisi başlatma biçimi, bazen hipomani ve manideki denetimsizliğe benzemektedir. Eğer duygudurum değişimi ve dalgalanması varsa, belirtilerde niteleyici değişim görülüyorsa, ailede pozitif BB öyküsü mevcutsa bu BB açısından ciddiye alınmalıdır (2).

Geçmiş yazına baktığımızda OSB ve duygudurum bozukluğu birlikteliği ilk kez Kanner ve Asperger tarafından yayınlanan olgularda hafif depresyon belirtileri ile gündeme gelmiştir (2). Wing’in 1981’de yayınladığı vaka serisinde %22,2 oranında affektif hastalık ile birliktelik tanımlanmıştır (85). 1985 yılında Gillberg’in “Asperger Sendromu ve rekküren psikoz” adıyla bir vaka raporu yayınlamıştır (86). 1984’de Komoto tarafından yayınlanan raporda 13 yaşında MR ve otizmi olan erkek çocukta bipolar bozukluk ve 10 yaşından itibaren depresif epizodları olan 13 yaşında MR ve otizmi olan bir kızdan bahsedilmektedir (87).

Yapılan klinik çalışmalarda OSB olan bireylerde BB oranı %0,7-27,3 arasında değişmektedir (4; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14). Tablo 10'da çalışmalar ayrıntılandırılmıştır.

Rakamların böyle geniş bir aralıkta olması çalışmaların yapıldığı ortam, yaş grubu, başvuru biçimi, tanı kriterleri ile ilgi gibi görünmektedir. OSB ile BB komorbiditesinde kliniğe yönelik çalışmalar oldukça kısıtlıdır ve genellikle vaka raporları şeklindedir.

**Tablo 10 :** Yapılan Komorbidite Çalışmalarındaki BB Oranları

Çalışma	Yılı	Tanı	Olgu Sayısı	Yaş	Oran
Wozniak	1997	OSB	66	<18	%21
Ghaziuddin	1998	AS	35	8-51	%2,8
Leyfer	2006	OB	109	5-17	%2,8
De Bruin	2007	YGBBTA	94	6-12	%6,4
Hutton	2008	OB	135	>21	%0,7
Munuese	2008	OSB	44	>12	%27,3
Hofvander	2009	OSB	122	>18	%8
Mukaddes	2010	AS	37	6-20	%8,8
Lugnegard	2011	AS	54	>18	%9

Wozniak ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları çalışmada, 727 çocuk K-SADS-E, Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ), psikososyal fonksiyonellik için Çocuk ve Ergenler için Sosyal Uyum Ölçeği (SAICA) ve Global İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (GAF) kullanılarak değerlendirilmiştir. 66 YGB, 128 PBB, 14 YGB ve komorbid PBB olan çocuk tespit edilmiştir. YGB ve komorbid PBB olanlar tüm örneklemin %2'si, PBB grubunun %12'si, YGB grubunun %27'si olarak bulunmuştur. Mani belirtileri açısından PBB grubuyla, otizm belirtileri açısından YGB grubuyla farklılık saptanmamıştır. Her iki PBB grubunda şiddetli irritabilite baskın semptom olarak bulunmuş ve her iki grupta mani epizodik olmaktan çok kronik gidişat gösterdiği tespit edilmiştir. Her iki grupta depresyon, mani ile karışık semptomlar ile

ortaya çıkmakta; mani grubunda %8 majör depresyon ve mani bifazik gidiş gösterirken YGB komorbid mani olan grupta hiçbir katılımcıda bifazik gidiş gösterilmemiştir. YGB ve komorbid mani olan çocuklarda majör depresyon, anksiyete bozukluğu, davranım bozukluğu, KOKGB ve psikoz tanısı YGB grubuna göre belirgin olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. YGB ve mani grubunda en sık görülen komorbid durum DEHB (%93), mani grubunda da benzer sonuçlara (%90) ulaşılmıştır. Ayrıca YGB ve mani olan grubun ÇDDÖ klinik alt ölçeklerinde en yüksek skorlara, mani grubu ikinci yüksek ve YGB grubu daha düşük skorlara sahip bulunmuştur. Her üç grupta da kontrol grubundan daha yüksek puanlarla karşılaşmıştır. YGB+mani grubu, mani ve YGB gruplarına göre sosyal çekilme alt ölçeğinde daha kötü puanlar almışlardır. YGB komorbid mani ve mani grupları diğer gruplara göre somatizasyon, anksiyete/depresyon, suç davranışı ve saldırgan davranışlar alt ölçeklerinde daha kötü sonuçlara ulaşmışlardır. Üç psikopatolojik grup arasında sosyal problemler, düşünce sorunları, dikkat sorunları alt ölçeklerinde istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. GAF sonucunda YGB ve mani grubundaki çocukların en kötü psikososyal işlevselliğe sahip olduğu bulunmuştur. SAICA sonuçlarına göre kişiler arası ilişkileri ölçen üç alt ölçek (akran aktivitesi, kız-erkek ilişkileri, kardeşlerle aktivite) hariç en kötü sonuçlar YGB ve mani grubunda, bu üç alt ölçekte ise YGB grubunda tespit edilmiştir (8).

Başka bir çalışmada 23 manik/hipomanik epizod geçirmiş YGB tanılı birey, 23 yaş, cinsiyet, tanı ve zekâ düzeyi açısından eşleştirilmiş duygudurum epizodu olmayan YGB birey ile 26 değişken üzerinden karşılaştırılmıştır. Bu değişkenler; duygudurum bozukluğu ve gelişimsel bozukluk açısından aile öyküsü, obstetrik risk faktörleri (maternal fiziksel hastalık, düşük tehdidi, gebelik süresince ilaç kullanımı, kord komplikasyonları, erken membran ruptürü, sezaryen, asfiksi, kernikterus öyküsü), doğum ağırlığı ve boy uzunluğu, üç gelişimsel nokta (baş kontrolü, yürüme, konuşma), epilepsi ve epileptik EEG anomalisi öyküsü, Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği'nin (ÇODÖ) 15 maddesini içermektedir. Duygudurum bozukluğu tanıları, yazarlar tarafından DSM-IV'den zekâ geriliği olan YGB hastaları için modifiye edilmiş kriterler ile konulmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre PBB komorbiditesi olan grupta olmayan gruba göre ÇODÖ'ye göre sözel olmayan iletişim alt ölçeğinde istatistiki bozulma varken insanlarla ilişkiler, dinleme tepkisi ve ÇODÖ total

puanlarının da daha kötü olduğu bulunmuştur. Buna karşın iki grup arası obstetrik risk faktörleri, epilepsi ve EEG açısından farklılık saptanmamıştır. PBB grupta pozitif aile hikayesi oranı daha yüksek ancak iki grup arası anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (88).

Joshi ve arkadaşlarının yaptığı daha güncel bir çalışmaya, 6-17 yaş arasında BB-I olan 157 katılımcı ve onların 487 birinci derece yakını, 280 DEHB ve 242 DEHB olmayan 6-17 yaş kontrol grubu ve onların 1612 birinci derece yakını katılmıştır. Katılımcılar KSADS-E, YGB belirtileri için DSM-III-R'yi temel alan görüşme, Global İşlevsellik Değerlendirme Ölçeği (GAF), Çocuk ve Ergenler için Sosyal Uyum Ölçeği (SAICA), Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ), Aile Çevre Ölçeği (FES), Sosyoekonomik Düzey Ölçeği (SES), yakınları ise DSM'ye göre Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID) ile değerlendirilmiştir. PBB grubunda %30,3 oranında OSB tanısı saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; OSB eş tanısına sahip PBB olan katılımcılar sadece PBB olan katılımcılarla karşılaştırıldığında yaşları belirgin olarak daha düşük, GAF skorları daha kötü olduğu bulunmuştur. OSB eş tanısı olan grupta grandiyozite'ye daha sıklıkla rastlanırken, grandiyozite dışında mani belirtilerinin her iki grupta benzer olduğu tespit edilmiştir. OSB komorbiditesi olanlarda psikoz, MDB, çoklu anksiyete bozuklukları, KOKG ve davranım bozukluğu komorbiditeleri daha yaygın iken, sadece PBB olanlarda psikoaktif madde kullanım bozukluğu daha yüksek bulunmuştur. OSB eş tanısı olan PBB vakalarında somatik yakınma alt ölçeği dışındaki ÇDDÖ skorları daha kötü olduğu tespit edilmiştir. Her iki PBB grubunun ÇDDÖ puanları DEHB ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha çok bozulma göstermiştir. SAICA skorları OSB tanısından bağımsız olarak PBB'li katılımcılarda daha çok soruna işaret etmiştir. Ailesel psikopatoloji riski açısından bakıldığında her iki PBB grubunda oranlar diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur (89).

Weissman ve Bates'in yaptıkları çalışmada OSB tanılı (n:55), PBB tanılı (n:34), OSB+PBB tanılı (n:23) ve sağlıklı kontrol (n:27) klinik özellikler ve nörokognitif bozulma açısından karşılaştırılmıştır. SSS hastalığı olanlar ve 70'in altında IQ puanına sahip olanlar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Katılımcılar K-SADS-E ve DSM-IV-TR temelli Asperger ve Otistik Bozukluk semptom listesi ile değerlendirilmiş, Stroop renk-kelime testi ve Conner's Continuous Performans testi uygulanmıştır.

Ebeveynler tarafından ÇDDÖ doldurulmuştur. OSB+PBB grubunda, OSB grubuna göre, ÇDDÖ’de saldırgan davranış ve suç davranışı skorlarının daha yüksek olduğu, KSADS-E’ye göre davranım bozukluğu, depresyon, OKB ve intihar düşüncesinin daha yüksek oranlarda saptandığı, Stroop renk-kelime testinde daha kötü performansa sahip oldukları belirlenmiştir (90).

Vaka raporlarında OSB ve PBB komorbiditesi durumlarında farklı belirtiler bildirilmiştir. Lainhart ve Folstein’in, 17 yayınlanmış duygudurum bozukluk eş tanıli otizm vakalarını gözden geçirdikleri çalışmalarında, klinik özellikleri duygudurum, kendilik tutumları ve vejetatif işaretler olarak üç alanda incelemiştir. Deprese duygudurumu olan hastaların bazılarında aktivitelere karşı ilgi kaybı, dalgalanan duygudurum, öfke patlamaları sık ağlama atakları bildirilmiştir. Manik duygudurumda gözlemciler tarafından elevasyon, şaşallık, kahkaha atma, neşelilik, korkusuzluk belirtileri tanımlanmıştır. Ajitasyon ve iritabilite hem deprese hem manik hastalarda sık bulunmuştur. Bu değişikliklerin anlaşılabilmesi için hastanın temeldeki emosyonel ifade düzeyinin iyi tanımlanması gerekmektedir. Yazarlar bazı hastaların duygudurum epizodu boyunca “hayatlarında ilk defa gülme ya da ağlama gibi” duygularını daha fazla ifade ettiklerini; bazı hastaların ise duygularını daha az ifade ettiklerini öne sürmüşlerdir. Bazı hastalarda ise her zaman ki yüz ifadesinde değişiklikler rapor edilmiştir. Hastaların hiç birinin düşük benlik saygısı bildirmediği ancak iki hastanın kendine bakım, kişisel hijyen ve genel görünümü ile ilgilenmeyi reddettiği tespit edilmiştir. Depresif epizod boyunca suicidal düşünce veya davranışlar iki hastada belirlenmiştir. On hastanın diğerlerine yaklaşımı değiştiği; bazı deprese hastalar diğer insanlara karşı daha pasif ve negatif tutum sergilerken, bazı manik hastalar ise daha arkadaş canlısı ve girişken hale geldiği, bir hastanın ise soğuk ve şüpheli olduğu rapor edilmiştir. Bütün hastaların kooperasyonunun bozulduğu ve güçlüklerle idare edilebildikleri bildirilmiştir. Bu kişilerde kendilik tutumunda değişikliklerinin bildirilmemesinin, zihinselleştirmelerinin kısıtlı olmasından, suçluluk, değersizlik, kendine güven gibi konuları anlayamamalarından, iletişim becerilerindeki bozukluklardan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Sadece bir hastada yorgunluk, enerjisiz hissetme yakınmalarından bahsedilmiş ancak tüm hastalarda vejetatif işaretlere rastlanılmıştır. Uyku değişikliği, uyku kalitesinde yeni başlayan veya kötüleşen bozulma olarak tanımlanmış, 15 hastada saptanmıştır. İştah ve/veya vücut ağırlığında



artma veya azalma 11 hastada tespit edilmiştir. 11 hastada ajitasyon ve motor retardasyonu içerecek şekilde aktivite düzeylerinde değişiklikler bildirilmiştir. Vejetatif işaretlerin sık görülmesi bu çocuklarda normalde de var olan kronik uyku ve enerji bozukluklarının bir yansıması olabileceği gibi duygudurum bozukluklarında en kolay gözlenebilen klinik özellikler vejetatif semptomlar olmasından kaynaklanıyor olabileceğinin altı çizilmiştir. Bazı hastalarda konuşma miktar, oran ve basıncında değişiklikler, mesane ve barsak kontrolünde azalma saptanmıştır. Üç hastada stereotipi gibi otistik davranışlarda artış, iki hastada psikotik özellikler bildirilmiştir (91).

Frazier ve arkadaşları uyku bozukluğu, obsesif kompulsif özelliklerde artış, agresif davranışlarda artış, kendini ısırma, fikir uçuşması, psikotik bulgular, uygunsuz dokunma, grandiyozite semptomları olan PBB eş tanımlı bir OSB olgusu yayınlamıştır (6). Başka bir PBB eş tanımlı OSB vakasında neşeli görünüm, hiperaktivite, basınçlı konuşma ve iştah artması belirtilerinden bahsedilmiştir (92). Gutkovich ve arkadaşlarının yayınladığı PBB komorbiditesi olan OSB vakasında ise saldırgan davranışlar, irritabilite, paranoya akademik performansta kötüleşme, grandiyozite, enerji artışı, distraktibilite semptomlarının ön planda olduğu bildirilmiştir (93). Başka bir olgu raporunda ise OSB'li bir hastada azalmış uyku ihtiyacı, artmış enerji, uygunsuz mastürbasyon, duygudurum dalgalanması (bir dakika ağlayıp hemen sonra gülme), ilgi arama davranışında artış ve agresyon ile karakterize bir epizoddan bahsedilmiştir (94). Daha güncel bir vaka raporunda ise 23 yaşında, ciddi intihar girişimleri ve psikotik semptomlar ile seyreden karma epizod geçiren, Bay A olgusu rapor edilmiştir. Bay A'nın artmış enerji, irritabilite, azalmış uyku ihtiyacı, uygunsuz/aşırı cinsel davranışlar, fikir uçuşması, suçluluk düşünceleri, yüksekte atlayarak intihar girişimleri, perseküsyon sanrıları ve işitsel hallüsinasyonları bulunmaktadır (95).

Skeppar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada komorbid affektif bozukluğa sahip AS tanımlı bireylerin atipik duygudurum epizodları ve epizodlar arası tuhaf davranış paternleri nedeniyle sıklıkla şizofreni tanısı aldığının altını çizmişlerdir (15). Çoğu olguda manik faz boyunca halüsinasyonlar, psikotik durumlar ve delüzyonel düşünceler (çoğunlukla referans, perseküsyon ve grandiyöz içerikli) baskın olduğu için diğer manik semptomlar tanınmayabilir. Bizar düşünce ötimik dönemde de sıklıkla görülebileceğinden eskiden olup olmadığı dikkatle değerlendirmelidir. Manik epizod

boyunca tuhaf düşünce biçimleri baskın hale gelebilir veya diğerleri ile bu düşünceleri paylaşımları artabilir (15).

OSB'de duygudurum bozukluğu semptomları OSB ile ilişkili belirti veya davranışlar ile maskelenebilir. Takıntılar, stereotipiler, hiperaktivite, dikkat eksikliği, sosyal çekilme, uygunsuz sosyal davranışlar, agresyon ve kendine zarar verme davranışları manik veya depresif dönemlerde daha yoğun ve baskın hale gelebilir. Bu değişiklikler duygudurum ile ilişkili ve epizodiktir ve etkin tedaviye yanıt vermektedir (6). OSB'li bireylerde bu şekilde atipik presentasyonların görülmesi tanıyı güçleştirir. AS'li erişkinlerde manik epizodlarda sıklıkla irritabilite, stabil olmayan ve disforik duygudurum, hostilite, agresyon, dinlenmeme, uykusuzluk belirtileri görülürken, klasik öforik duygudurum, neşelilik ve elevasyon ile oldukça nadir karşılaşılmaktadır (15). Otistik bireylerde mani depresyonla ilişkili, kronik veya atipik olabilmektedir. Mani ve depresif belirtilerin bir arada olduğu karma epizodlar görülebilmektedir. Otistik bireylerdeki manik epizodlar sık olmayabileceği gibi hızlı döngülü bir bozukluğun parçası da olabilmektedir (96).

Bipolar Bozukluk II ve diğer hafif bipolar spektrum durumlarında elevasyonu doğru tanımlamak daha zor olmaktadır. İritabilite, duygudurum reaktivitesi, artmış enerji ve aktivite, psikomotor aktivasyon ve azalmış uyku ihtiyacı sıklıkla görülmektedir. Ancak bu belirtiler rutin değişimi ya da yeni bir sosyal durumla karşılaşıldığında da ortaya çıkabilmektedir. Çelişkiye düşülen durumlarda özgül değerlendirme araçlarının sistematik kullanımı ve yapılandırılmış görüşmeler önerilmektedir (15).

Hipomanik/manik durumlar gibi depresyon tanısı da karışık durumlar tabloya hakim olduğu için zorlukla konulmaktadır. Duygudurum instabilitesi, atipik ve ani affektif değişiklikler, irritabilite, agresyon, kendine zarar verme ve ajitasyon ile de karşılaşılabilmektedir. Özellikle AS'li bireylerde depresyon sıklıkla ılımlı şiddette ve uzun süreli olduğu için atlanabilmektedir. Depresif belirtiler özellikle sorgulanmaz ise künt affekt, sosyal çekilme temel otistik özellikler ile karışabilmekte, sosyal işlevselliğe olan etkileri anlaşılabilir (15). Otizm ve Asperger Sendromunun belirtileri depresyon ile önemli derecede örtüşebilmekte ayrıca primer hastalıktan kaynaklanan özellikler depresif semptomların dışavurumunu etkileyebilmektedir (97). Depresyonun

işsel boyutunun doğru aktarımı sosyal iletişim problemleri, idiosokratik düşünme ve hissetme nedeniyle zorlaşabilmektedir (15). Yayınlanan vaka raporlarının yeniden gözden geçirildiği bir çalışmada vakaların çoğunluğunda deprese duygudurum bildirildiği ancak değersizlik suçluluk düşünceleri, konsantrasyon becerisinde azalma ve suisid düşüncelerinin sıklıkla görülmediği saptanmıştır. Bu popülasyonda öznel hisleri değerlendirmek zor olabilmektedir (97). Depresif belirtilerin karşı gelme davranışında ve agresyonda artışla ifade edilebileceğinin altı çizilmektedir (98). Depresyon epizodu boyunca kendine zarar verme davranışı gibi maladaptif davranışlar artabilir (99). Depresyonun tekrarlayıcı ve obsesyonel davranışlara etkisi konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Gillberg 1985’de yayınladığı vakasında depresyon dönemlerinde tekrarlayıcı davranışlara ilgi kaybından bahsetmiştir (86). Daha güncel bir gözden geçirmede bu davranışların depresyon dönemlerinde arttığı saptanmıştır (97). Ek olarak nörovejetatif belirtiler; iştah ve kilo değişiklikleri, yeni başlangıçlı uyku bozuklukları ön plana çıkabilmektedir (15). Düşük işlevselliğe sahip otistik bireylerde işlevsellik düzeyinde değişme, inkontinans gibi kazanılmış becerilerde gerileme, uyku ve iştahta bozulmalar, agresyonun ortaya çıkması depresyonun işaretleri olabilmektedir. Tüm öfke patlamaları altta yatan depresyonu göstermese de yeni başlayan öfke patlamaları, irritabilite, uyku ve iştahta bozulmaları olan otistik bireyler depresyon açısından taranmalıdır. Birinci derece yakınlarında depresyona yönelik aile öyküsünün olması hem düşük hem de yüksek işlevselliğe sahip otistik bireylerde önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Bazı vakalarda ise katatoni ve diğer “psikotik davranışlar” gibi beklenmeyen durumlar depresyon habercisi olabilmektedir (100). OSB, Down sendromu ve depresif bozukluk tanıları olan bir vaka raporunda deprese duygudurum, TV izleme gibi zevk veren aktivitelere ilgi kaybı, uykusuzluk, iştahta azalma, ağlama atakları, halsizlik ve psikomotor retardasyon semptomları bildirilmiştir (101).

Sovner, mental retardasyonu ve gelişimsel geriliği olanlarda, normal bilişsel fonksiyonlara sahip bireylerden farklı olarak, psikiyatrik hastalıkların değişik klinik görünümünde olabileceğini açıklamıştır. Sovner, YGB olan bireylerde işlevselliği dört ana başlıkta değerlendirmiş, bu alanların temelde korunsa bile komorbid affektif bozukluğun ortaya çıkışı ile etkilenebileceğini, bu noktada tanısal formülasyonun zor olduğunu ve sıklıkla tanısal örtüşme ile sonuçlandığının altını çizmiştir. Tanısal örtüşme, gelişimsel geriliği olan bireyde eşlik eden psikiyatrik bozukluğa bağlı olarak

sorun davranışlar arttığında veya kötüleştiğinde, komorbid psikiyatrik bozukluk atlanarak, kötüleşmenin gelişimsel geriliğe bağlanmasına denilmektedir. Sovner'in ileri sürdüğü dört alan; 1) Zihinsel Bozulma, 2) Psikososyal Maskelenme, 3) Bilişsel Dağılma, 4) Temel Alevlenme'dir. *Zihinsel bozulma*; hem zayıf iletişim becerileri hem de somut düşünme gelişimsel geriliği olan kişilerin karmaşık içsel deneyimlerini tanımlama becerilerini kısıtlamaktadır. *Psikososyal maskelenme*; zaten kötü olan sosyal becerilerin affektif hastalıktan etkilenmesi ile ilgilidir. Bu alanda artmış bozulma kolaylıkla atlanabilmekte ve gözden kaçabilmektedir. Örneğin "delüzyonlar çocukların özelliği olmayan korkuları gibi görünebilir" veya mani durumunda grandiyozite normal bireyde beklenen düzeyde olmayabilir. Sovner "normal bir kişi manik olduğu zaman kendisinin tanrı olduğunu düşünür, zihinsel geriliği olan kişi manik olduğu zaman kendisinin geriliği olmadığını düşünür" demiştir. Benzer durumlar YGB olan bireyler için de geçerli olabilmektedir. *Bilişsel dağılma*; bir affektif epizod boyunca bilgi işlenmesi strese bağlı kesintiye uğramaktadır. Bu durum da hastanın duygudurum bozukluğundan çok psikotik görünümde olmasına yol açabilmektedir. Son olarak *temel alevlenme*; mevcut olan bilişsel eksikliklerin ve maladaptif davranışların alevlenmesi anlamına gelmektedir. Semptomların artışı gerçekten psikiyatrik hastalıktan mı gelişimsel bozukluktan mı kaynaklanıyor ayrımını yapmak güç olmaktadır (5). Klinisyenler gelişimsel geriliği olan bireylerde tanı koyarken, hedef semptomları belirlerken ve takiplerde zorluklarla karşılaşmaktadırlar. Sovner, YGB ve komorbid manisi olan bireylerde, süregelen zayıf yargılama ve distraktibilitenin psikiyatrik hastalığın anahtar özelliği olabileceğinin, altını çizmiştir. Aynı zamanda hedef semptomları belirleyebilmek için YGB ve komorbid duygudurum bozukluğu olan bireylerin gözlenebilir davranışlarına ilişkin bilgi toplamıştır. Bu bilgiler, bireylerin kendisinden değil bakım verenlerinden alınmıştır. Bu bilgiler ışığında gelişimsel gecikmesi olan bireylerde depresyon kriterleri; kendine zarar verme davranışında artışın başlaması, apati, günlük yaşam becerilerinde kayıp (Ör:üriner inkontinans başlaması) olarak bildirilmiştir. Mani için ise; verbalizasyonun başlaması veya sıklığının artış, aşırı hareketlilik, distraktibilite ve karşı gelme olarak belirlenmiştir (5).

OSB ve PBB arasındaki birliktelik, paylaşılmış biyolojik risk faktörlerini akla getirmektedir. 1978'de, Damasio ve Maurer otizm için mezolimbik modeli öne sürmüşlerdir. Bu mezolimbik model Bachevalier'in 1994 yılında yaptığı çalışma ile

desteklenmiştir. Bachevalier primatlarda bebekken amigdalohipokampal kompleks hasarlandığında sosyal karşılıklı bozulma ve döngüsel davranışlarda artış olduğunu göstermiştir. Amigdala beyinde affektü düzenleyen devrenin kritik bir parçası olan limbik yapıdır. Aynı zamanda Asperger ve otizm tanısını taşıyan bireyler ile yapılan nöropatoloji ve nörogörüntüleme çalışmalarında amigdalada etkilenmeler gösterilmiştir (5; 6). Örneğin 1998 yılında Kemper ve Bauman tarafından yapılan nöropatoloji çalışmasında OSB’li bireylerin medial temporal loblarındaki piramidal hücre dağılımında anormalliklerin altı çizilmiştir (33). Bir yapısal MR çalışmasında Asperger Sendromu olan genç erişkinler (12 erkek, 3 kız, ortalama yaş:28) sağlıklı kontroller (15 yaş, cinsiyet eşleştirilmiş) ile karşılaştırıldığında sol amigdalar genişleme saptanmıştır (102). Bizim kliniğimizde MR ve proton spektroskopisi kullanılarak yapılan çalışmada 15 AS olan birey, yaş, cinsiyet ve IQ açısından eşleşen sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış. Talamik volümler, volüm fraksiyonları ve metabolitler arasında farklılık saptanmamıştır. Ancak Asperger Sendromu olan çocuklarda talamusda lateralite artışı tespit edilmiştir (103). Birçok çalışmada OSB’lilerde makrosefalinin sık olduğu ve genelde doğumda olmadığı; erken ve orta çocukluk çağında olduğu bildirilmiştir (5). Baron-Cohen ve arkadaşlarının fonksiyonel MR kullanarak yaptıkları orbitofrontal korteks, süperior temporal girus ve amigdalayı içeren “sosyal zekâ” çalışmasına 6 otizm veya Asperger Bozukluğu olan erişkin (ort yaş:26) ve 12 kontrol katılmıştır. Başka bir kişinin göz ifadelerine bakarak kişinin ne düşündüğü veya ne hissettiğini değerlendirmeleri istenmiştir. Görev boyunca kontrol grubunda süperior temporal girus, amigdala ve orbitofrontal korteksin bazı bölümlerinde aktivasyon saptanırken Asperger Bozukluğu olanlarda frontotemporal bölgelerde aktivasyon olurken amigdalada aktivasyon tespit edilmemiştir (104). Başka bir fonksiyonel MR görüntüleme çalışmasında araştırmacılar yüksek işlevselliği olan otizmliler ve sağlıklı kontrolleri iki yüz ifadesi okuma görevi (biri aşıkâr ve diğeri ima edilen) verilerek karşılaştırılmıştır. Aşıkâr görev boyunca OSB’li bireyler sağ amigdalohippokampal bileşkede, sağ fusiform girusda, anterior singulat/medial prefrontal korteks, sol dorsolateral prefrontal korteks, sol süperior temporal girus, ve posterior singulat/prekuneusda artmış aktivasyon saptanmıştır. Aşıkâr görev boyunca kontrol grubunda sol middle temporal girus (kortikal “yüz bölgesi”) aktive olurken, OSB’li bireylerde bu bölge aktive olmamış. İma edilen görevde ise OSB’liler sol süperior ve

orta temporal girus, serebellar vermis ve sol anterior insulada belirgin aktivasyon ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle sol serebellum ve sol amigdalohippokampal bölgeler kontrol grubunda aktive olurken OSB'lilerde olmamıştır. Yazarlar otizmlili bireylerde bu alanlarda nörogelişimsel sorunlar olduğu için bu görevler boyunca aktive olmadığı görüşünü öne sürmüşlerdir (105). Genel olarak otizmlili bireylerin yer aldığı nörogörüntüleme çalışmalarında sol taraf anomalileri gösterilirken, Asperger Bozukluğu olan bireylerin yer aldığı çalışmalarda ise sağ tarafta bozuklukların altı çizilmiştir (5). Amigdala, limbik sistem ve beynin sağ tarafının hem Asperger hem de BB ile yapılan çalışmalarda örtüşmesi sağ hemisferik bozukluğu akla getirmektedir (6).

BB ve YGB arasında olası bir genetik bağlantı araştırılmaktadır (5). Otistik bireylerin akrabalarında BB insidansı %4,2, genel toplum ortalamasından 4-5 kat daha fazla olarak saptanmıştır (5; 92). Aynı çalışmada AS olanlarda ailede BB oranlarının diğer OSB'lilere göre daha yüksek oranda olduğu (%6,1-%3,3) saptanmıştır (92).

Özellikle bazı genetik çalışmalar OSB ve BB arasında bir bağlantı olduğunu öne sürmektedir. Örneğin 16Dq22-23 konumunda fragil bölgeler bildirilen beş hastanın katıldığı bir çalışmada hastaların üçünde mental retardasyon, birinde otistik bozukluk, ikisinde bipolar bozukluk tespit edilmiştir. Yazarlar Bipolar bozukluk, Otistik bozukluk ve Tourette sendromu arasında etyolojik benzerlik olabileceğini hipotez etmişlerdir (16). Dahası Gillberg ve Wahlstrom "otizm ve diğer çocukluk çağı psikozu" olan 66 vakanın 25'inde (%38) fragil bölgeler saptamış, bunların %13'ünde 16D'de fragil bölgeler bulunmuştur. Ancak bu çalışma yapıldığı zaman yazarların bu bulguları çoğaltma olanağı olmamıştır (5; 106).

Delong ve Nohria 40 klinikten refere edilen OSB olan katılımcıyı zaman içinde tekrarlayan görüşmeler ile değerlendirmişlerdir. Yazarlar gelişimsel gecikmeye sebep olabilecek altta yatan nörolojik hastalık için kanıt aramış (nörolojik muayene, EEG, biyokimyasal markerler, BT, MRI, PET ve karyotipleme) ve psikopatoloji için özellikle de duygudurum bozukluğu için pozitif aile öyküsünü sorgulamışlardır. 52 akraba ile (her aile için en az bir) çocukların tanılarına kör klinisyenlerce direk görüşme yapılmıştır. 420 birinci ve ikinci derece akrabada psikiyatrik bozukluk öyküsü

saptanmıştır. Her bir akraba için tanısıl kriterler, psikiyatrik hospitalizasyon öyküsü, psikiyatrist tarafından konulan tanı, psikotropik ilaç kullanımı ve diğer klinik bilgiler kaydedilmiştir. Çocukların 20'sinde nörolojik bulgular saptanmıştır. Nörolojik bulgusu olmayanların genel olarak yüksek fonksiyonlu olduğu, bu grubun üç tanesi YGB-BTA, 4 Asperger Bozukluğu, 13 otizm tanısı aldığı tespit edilmiştir. Nörolojik bulguları olan 20 çocuktan sadece ikisinde (%10) majör affektif bozukluğa dair pozitif aile öyküsü mevcuttur. Buna karşın nörolojik bulgusu olmayan grupta 14 kişide (%70) majör affektif bozukluk aile öyküsü mevcuttur. Bu nörolojik bulgusu olmayıp pozitif aile öyküsü olan 14 kişinin 10'nunda (%71,4) ebeveyninde bipolar bozukluk saptanmıştır. DeLong ve arkadaşları bu 40 vakanın klinik özelliklerini de incelemişler ve BB aile öyküsünün YGB hastalarının fenomenolojisini etkilediğini öne sürmüşlerdir. BB aile öyküsü olan OSB'li katılımcılarda affektif değişiklik, döngüsellik, obsesif özellikler, anksiyete, nörovejetatif bozulmalar, özel yetenekler ve normal gelişimden sonra regresyon içerecek şekilde PBB özellikleri görülürken aile öyküsü olmayanlarda işlevselliğin daha düşük olduğu ve dil- öğrenme sorunlarının ön planda olduğu tespit edilmiştir (15; 107). OSB'li çocukların iki grupta ele alınabileceğini ve yüksek fonksiyonluların erken başlangıçlı bipolar bozukluğun bir görünümü olabileceği iddia edilmiştir. Ek olarak yazar erken başlangıçlı bipolar bozukluğun etkisiyle affektif ve kognitif gelişimin bozulabileceği ve sonuç olarak bazı OSB'li çocuklarda sosyal karşılıklı bozulma, ciddi takıntısallık ve/veya manik-depresyon görüldüğünü bildirmiştir (108). Yazarın daha önce yapmış olduğu bir çalışmada bipolar bozukluğu olan çocuklarda hiperleksi ve takvim hesaplama gibi özel yeteneklerin ve obsesif uğraşların daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (109). Benzer özellikler pozitif aile öyküsü olan otizm veya diğer YGB'li çocuklarda da bulunmuştur. Diğer gruptaki çocukların düşük işlevsellikte (IQ), siklik davranışsal paternleri ya da affektif dalgalanmaları olmadığı, özel yetenekleri ya da kompleks obsesyonel uğraşlara sahip olmadıkları bildirilmiştir (108).

YGB olan çocuklarda pozitif BB aile öyküsü bulgusu diğer vaka raporları ve çalışmalar ile desteklenmiştir. Örneğin Gillberg 1985te tanımladığı siklik psikoza olan Asperger Sendromlu vakası BB aile öyküsüne sahiptir (86). Komoto'nun 1984'de yayınladığı komorbid affektif bozukluğa sahip üç otistik çocuğun üçünde de depresyon veya bipolar bozukluğa dair pozitif aile öyküsü vardır (87). Yukarıda bahsedilen

OSB'li çocuklarda artmış PBB insidansı ve bu çocukların birinci derece akrabalarında artmış BB insidansını kanıtlayan çalışmalar ve vaka raporlarına karşın bu ilişkinin saptanamadığı çalışmalar da mevcuttur. Örneğin Gillberg (1989) AS olan 23 çocuktan sadece 4'ünde (%17), otizmi olan 23 çocuktan sadece 3'ünde (%13), yani genel popülasyondaki affektif bozukluk oranları ile benzer şekilde, pozitif majör affektif bozukluk aile öyküsü bulmuştur (110). Ek olarak Piven ve arkadaşları 1991 yılında yaptıkları çalışmada otistik katılımcıların ebeveynlerinde genel toplum normallerine göre artmış yaşam boyu majör depresyon prevalansı saptamışlar ancak bipolar bozukluk için prevalans artışı tespit edilmemiştir (111). Ghaziuddin ve arkadaşları 7-20 yaş arası 58 Asperger Bozukluğu ile yaptıkları çalışmada aile öykülerini incelemişlerdir. %60,3 oranında aile üyelerinde depresyon ya da diğer duygudurum bozukluğu tespit edilmiştir (112). Yine Ghaziuddin tarafından yapılan başka bir çalışmada 13 depresyon eş tanısı olan YGB, 10 depresyon eş tanısı olmayan YGB ile ailede depresyon öyküsü açısından karşılaştırılmıştır. Ebeveynlerin depresyon tanıları DSM-III-R kriterleri temel alınarak, bağımsız iki psikiyatrist tarafından konulmuştur. Depresyon eş tanısı olan grupta ailede depresyon öyküsü %70 oranında iken, depresyon eş tanısı olmayan grupta %30 bulunmuştur (113). Vasa ve arkadaşları Interactive Autism Network kapsamında internet aracılığı ile 988 anne ve çocuğu değerlendirerek annenin majör depresyon öyküsü ile yüksek fonksiyonlu OSB birlikteliğini araştırmışlardır. Sonuçlara göre hem depresyon (%47,1-%39,1) hem de BB (%10,1-%6,2) AS'li bireylerin annelerinde otistik bozukluğu olan bireylerin annelerine oranla daha fazla bulunmuştur (114)

BB aile öyküsü, özel yetenekler, anksiyete ve/veya multiple psikiyatrik komorbidite, komorbid Tourette Bozukluğu önemli BB belirleyicileri olarak bildirilmiştir (15).

OSB'li çocuklarda duygudurum bozukluğunun erken tanısı sorun davranışları azaltmak ve genel işlevselliği düzeltmek açısından oldukça önem taşımaktadır. Özellikle OSB, uzun dönem özürlelikle ilişkili ve özgül bir tedavisi olmayan bir durum olduğu için bipolar bozukluk gibi tedavi edilebilir komorbid bir bozukluğun tanınması ve uygun tedavi verilmesi gereklidir (5). OSB tanılı çocuklarda, duygudurum bozukluğu komorbiditesinin ilaçlardan fayda görebileceği gerçeğine karşın bu durum sıklıkla çocuk psikiyatrisi profesyonellerinin dikkatinden kaçabilmekte ve tanı



atlanmaktadır. Uygun farmakolojik müdahale azami işlevsellik sağlayarak yaşam kalitesini artırır (5; 6). Yapılan epidemiyolojik bir çalışmada gelişimsel geriliği olan grupta komorbid psikiyatrik bozukluk oranının %41 olduğu ancak bunların %10'undan azının tedaviye ulaştığı bildirilmiştir (115).

Tedaviye başlanmadan önce bu çocuklar altta yatan tıbbi durumlar açısından da değerlendirilmelidir. Bir psikiyatrik bozukluk tanısı konulduktan sonra müdahale stratejileri çok yönlü olmalı; altta yatan gelişimsel bozukluğa yönelik gerekli tüm müdahaleler, bakım verenler ile yakın iletişim, destekleyici psikoterapi, bilişsel davranışçı terapi, aile çalışması, ebeveyn için destek ve psikofarmakolojik tedaviyi içermelidir. İstenmeyen davranışların tedavisi için ilaç seçimi hastanın sorunlarını sözel olarak ifade etme yeteneğinin kısıtlı oluşu göz önünde bulundurularak dikkatli gözlem ile yapılmalıdır (5). Genel olarak, bireyin davranışlarını değil psikiyatrik bozukluğun belirtilerini düzeltmeyi hedef almak psikofarmakolojik ajanla tedavinin temelini oluşturmaktadır. Örneğin kendine zarar verme, bireysel davranış olarak birçok psikiyatrik bozukluğun semptomu olabilmektedir (6). Tedaviye başlamadan önce bireysel formülasyonlar gerekebilmektedir (5; 6). YGB populasyonunda duygudurum bozukluğu tedavisi için yapılmış kontrollü ilaç çalışması bulunmamaktadır. Vaka raporları ve az sayıda hastayı içeren çalışmalar bulunmaktadır (5). Farmakolojik müdahaleler dikkatle yürütülmeli, belirtilerin gidişatı ve yan etkiler sıkı takip edilmelidir (6).

### ***Duygudurum Düzenleyicileri***

Lityum: YGB olan çocuklarda PBB belirtilerinin tedavisinde lityumun yardımcı olduğuna dair vaka raporları mevcuttur (87). Ek olarak DeLong'un yayınladığı vaka serisinde AS ve komorbid BB olan 7 olgunun 4'ü lityuma yanıt vermiştir (5). Ancak yan etkileri (hipotiroidizm, böbrek işlev bozukluğu, poliüri, polidipsi, lökositoz, kilo artışı, tremor, ciddi ilaç etkileşimi sorunları) göz önünde bulundurulduğunda sık kan alma ve kan düzeyi takibinin OSB'li bireylerdeki zorluğu düşünüldüğünde ilk seçenek olarak düşünülmesi mümkün görünmemektedir (116).

Valproat: OSB olan kişilerde duygudurum düzenleyici kullanımı açısından bakıldığında, valproat önerilmektedir (117). Sovner'ın YGB ve komorbid duygudurum bozukluğu olan 5 erişkin ile yaptığı çalışmada, beş hastadan dördü divalproeks sodyuma

belirgin pozitif yanıt verirken biri orta derecede yanıt vermiştir. Divalproex ile yapılan 10 aylık açık geriye dönük olarak tasarlanmış bir çalışmada, affektif instabilite, agresyonu ve impulsivite yakınmaları olan 14 YGB tanılı hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ortalama doz 768 mg/gün olarak bildirilmiştir. 14 hastadan 10'u (%71) yanıt vermiştir. Bu hastalarda affektif instabilite, agresyon, impulsivite ve tekrarlayan davranışlarda belirgin düşme ve sosyal ilgi, dil becerilerinde iyileşme tespit edilmiştir. Ancak bu çalışma akut manik olguları içeren bir çalışma değildir (118).

Karbamazepin: OSB'li kişilerde tekrarlayıcı davranışlar, obsesif soru sormalar ve ritüellerde artışa yol açabileceği için tercih edilmemektedir (117).

### ***Atipik antipsikotikler***

FDA, PBB'de 10 yaş ve daha büyük çocuklarda risperidon, aripiprazol ve ketiyapinin kullanımına onay vermiştir. Olanzapin için ise 13 yaş ve üzerine onay vermiştir. Ayrıca risperidon ve aripiprazol, FDA tarafından 6-17 yaş arası otizm tanılı bireylerin irritabilite tedavisinde onay almıştır (116). Güncel bir çalışmada 151 PBB olgusundan, 23'ü (%15) OSB tanısını karşılamış. 8 haftalık çalışmada OSB komorbiditesi olan ve olmayan PBB olguları arasında ikinci kuşak antipsikotiğe (risperidon, olanzapin, ketiyapin, ziprasidon, aripiprazol) anti manik yanıt ve yan etkiler açısından farklılık saptanmamıştır (119). Normal gelişim gösteren bireylerdeki pediyatrik bipolar bozuklukta aslında atipik antipsikotiklerin birbirine üstün olmadığı kanıtlanmıştır. Bu sebeple OSB'li grupta da bütün antipsikotiklerin kullanılabilirliği akla gelmektedir. Ancak bu grupta daha fazla komorbidite, olguların %25-40'ında epilepsi varlığı, önemli bir kesiminde mental retardasyon varlığı göz önünde bulundurularak en az yan etki yapacak ve bu grupta güvenilirliği ve tolere edilebilirliği tespit edilmiş ilaçların seçilmesi uygundur (116). Lainhart ve arkadaşlarının 17 yayınlanmış vaka ile yaptıkları gözden geçirmede, OSB'li çocuklardaki maninin tedavisinde, konvansiyonel antipsikotikler (haloperidol, klorpromazin, thioridazin) ve geleneksel duygudurum düzenleyicilerin (lityum ve karbamazepin) etkinliklerinin düşük olduğunu öne sürmüşlerdir (91). Risperidonun yaygın gelişimsel bozuklukta tekrarlayıcı davranış, agresyon, dürtüsellik ve sosyal ilişkinin bazı alanlarında belirgin iyileşme sağladığı tespit edilmiştir (6). Ketiyapin ile yapılan açık etiketli bir çalışmada

ketiyapinin bazı vakalarda epilepsi eşiğini dūřürdüđü ve davranışsal dezinhibisyona yol ağtığı bildirilmiştir (120). Olanzapinin aslında OSB’li bireylerde duygudurum belirtilerine 20-40 mg dozlarda olumlu etkisi olduğu ancak çok ciddi kilo artışına yol ağtığı bildirilmiştir (121). Ziprasidon özellikle kilo problemi olan, metabolik sendrom riski taşıyan, diğer tedavilere iyi yanıt alınamamış olgular için uygundur. Epilepsi eşiğini dūřürme veya nöbet sıklığını arttırma göz önünde bulundurulduğunda risperidon en az riskli klozapin ise en fazla riski olan ilağtır. Tipik antipsikotiklerin kullanımına gelince, daha fazla ekstrapiramidal yan etki söz konusu olduğu için birinci tercih değildirler (2). Yapılan bir çalışmada tipik antipsikotik kullanımında tardif diskinezi oranı %29,7 olarak bildirilmiştir (122). Tipik antipsikotikler içinde thioridazin atipik antipsikotikler gibi dūřük ekstrapiramidal yan etki profili, 5HT2 antagonizması ile yazında vaka raporlarında kullanılmıştır. Ancak thioridazin ile ilgili QT intervalinde uzama yapabileceği bilgisi bulunmaktadır (6).

### ***EKT;***

OSB tanılı bireylerde EKT uygulamaları ile ilgili kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Ancak ilaç tedavilerine yanıt vermeyen bazı bireylerde kullanımı ile ilgili olgu sunumları mevcuttur. Siegel ve arkadaşları otistik bozukluğu ve orta derecede mental retardasyonu olan ve tabloya sonradan belirgin manik ataklar eklenen 16 yaşındaki olguda birçok antipsikotik ve duygudurum düzenleyiciye yanıt alamayınca EKT uygulamışlardır. Üç haftalık uygulama sonrası manik belirtilerde belirgin derecede düzelme ve 18 aylık takipte iyilik halinin devam ettiği gözlenmiştir (123). Watchel ve arkadaşları 11 yaşında otizmi ve dirençli bipolar bozukluğu olan bir çocukta 4 yıl boyunca kullanılan farklı psikotropılara yanıt alınamaması üzerine EKT tedavisini denemişlerdir. Aynı zamanda kendini yaralama ve çevresindekilere zarar verme davranışları da olan bu hastada hem bu davranışlarda hem de duygudurum stabilizasyonunda belirgin düzelme olmuştur (124).

Genel olarak OSB'lilerde PBB komorbiditesi yazında tanımlanmıştır ancak kliniğe yönelik sistematik çalışma oldukça nadirdir. Komorbidite prevalansını ve klinik özelliklerini ortaya koyacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (5).

## **2.11. Amaç**

Bu çalışmanın amacı;

- 1) OSB ile PBB komorbiditesi varlığında, OSB olan çocuklardaki PBB'ye ait klinik özelliklerin ortaya konması,
- 2) Komorbid PBB olan ve olmayan OSB'li çocukların OSB'ye ait klinik özelliklerinin karşılaştırılmasıdır.

## **2.12. Hipotez**

1) Komorbid PBB olan OSB'li çocuklarda, PBB belirti dağılımları normal PBB belirti dağılımından farklılık göstermeyecektir. Ancak, OSB tanısı nedeniyle manik belirtilere, OSB belirtilerinde şiddetlenme ile birlikte agresyon, takıntılar, stereotipiler ve uygunsuz sosyal davranışlarda artış gibi belirtiler eklenebilecek ve kooperasyonda belirgin bozulma ortaya çıkabilecektir.

2) Komorbid PBB olan OSB'li çocuklarda, OSB'ye ait klinik belirtiler PBB eştanısı olmayan OSB'li çocuklara göre daha şiddetli olacaktır.

### **3. YÖNTEM ve GEREÇLER**

#### **3.1. Örneklem Grubunun Oluşturulması**

Çalışmamızın örneklemini Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde takip edilen, “Otizm Spektrum Bozukluğu” (OSB) ve “Pediatrik Bipolar Bozukluk” (PBB) tanıları konulmuş olan, 6-18 yaş arası, toplam 40 çocuk ve bu grup ile yaş, cinsiyet açısından bire bir eşleştirilmiş, “Otizm Spektrum Bozukluğu” (OSB) tanısı alan 40 çocuk olmak üzere iki gruptan oluşmuştur.

##### **3.1.1. Komorbid PBB olan OSB Grubunun Oluşturulması**

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran, öğretim üyeleri veya tıpta uzmanlık öğrencileri tarafından yapılan değerlendirmede DSM'ye göre OSB ve PBB tanısı konmuş olan, çalışmanın işleme ve dışlama ölçütlerine uygun olduğu belirlenen 6-18 yaş arasındaki toplam 40 çocuk ve ergen "Komorbid PBB olan OSB grubu" olarak çalışmaya dâhil edilmiştir.

##### ***Komorbid PBB olan OSB Grubu için İşleme Ölçütleri***

1. 6-18 yaş arası erkek ya da kız olmak
2. Yapılan klinik değerlendirmeler neticesinde DSM kriterlerine göre OSB ve BB tanılarını almış olmak
3. Çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler açıklandıktan sonra, çocuk/ergen tarafından sözlü, ebeveyni tarafından yazılı onam alınması

##### ***Komorbid PBB olan OSB Grubu için Dışlama Ölçütleri***

1. 6 yaşından küçük, 18 yaşından büyük olmak
2. Genetik bir hastalık için klinik özelliklerin ve dismorfik görünümün olması
3. Daha önceden bilinen herhangi sistemik veya metabolik hastalığın olması
4. Bilinen görme veya işitme engelini olması

### **3.1.2. Kontrol OSB Grubunun Oluşturulması**

Ondokuzmayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran, öğretim üyeleri veya tıpta uzmanlık öğrencileri tarafından yapılan değerlendirmede DSM'ye göre OSB tanısı konmuş olup hiç duygudurum epizodu geçirmemiş olan, çalışmanın işleme ve dışlama ölçütlerine uygun olduğu belirlenen 18 yaş altı toplam 40 çocuk ve ergen "Kontrol OSB grubu" olarak çalışmaya dâhil edilmiştir.

#### ***Kontrol OSB Grubu için İşleme Ölçütleri***

1. 6-18 yaş arası erkek ya da kız olmak
2. Yapılan klinik değerlendirmeler neticesinde DSM kriterlerine göre OSB tanısını almış olmak
3. Çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler açıklandıktan sonra, çocuk/ergen tarafından sözlü, ebeveyni tarafından yazılı onam alınması

#### ***Kontrol OSB Grubu için Dışlama Ölçütleri***

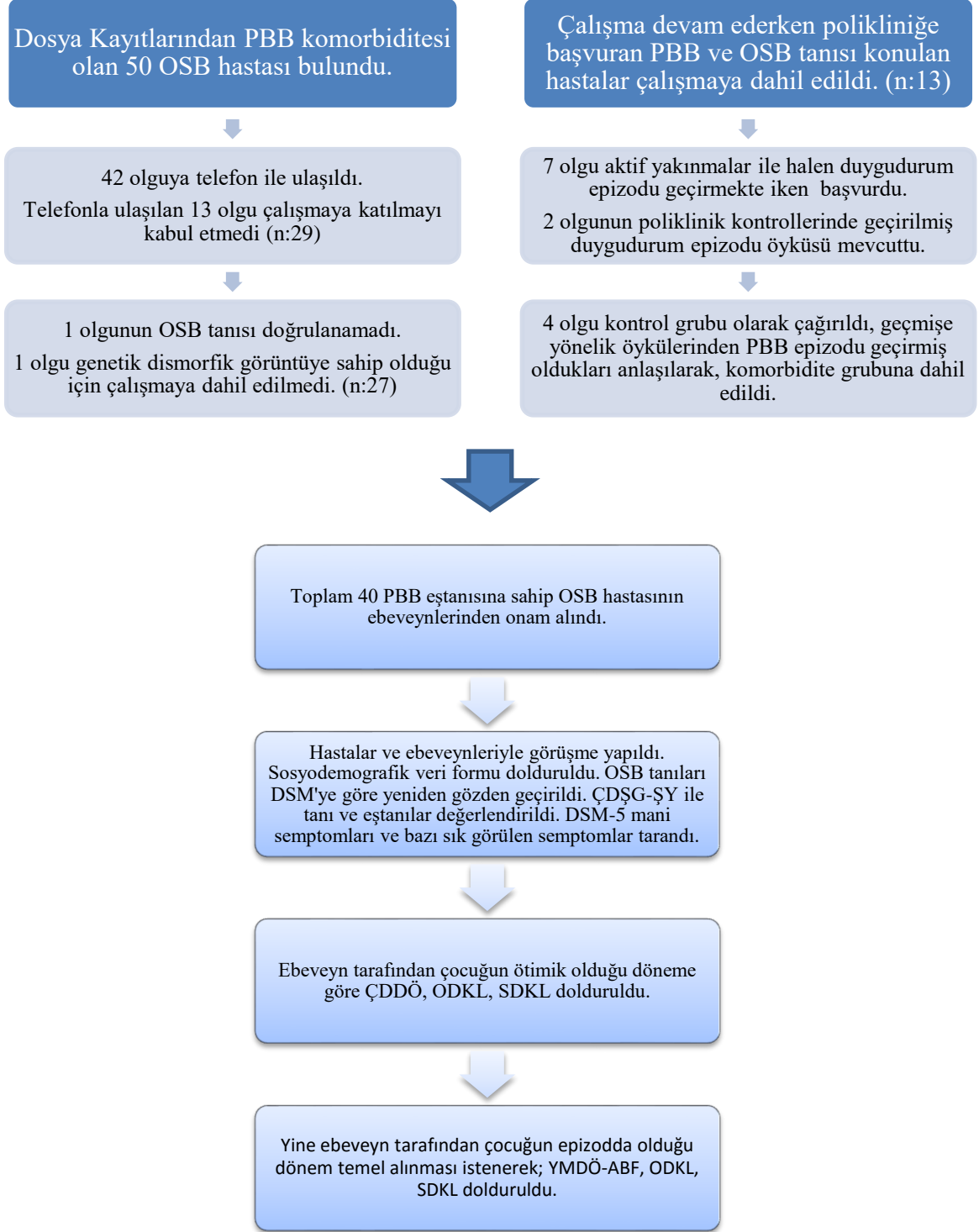
1. 6 yaşından küçük, 18 yaşından büyük olmak
2. Daha önceden herhangi bir duygudurum epizodu geçirmiş olmak
3. Genetik bir hastalık için klinik özelliklerin ve dismorfik görünümün olması
4. Daha önceden bilinen herhangi sistemik veya metabolik hastalığın olması
5. Bilinen görme veya işitme engelinin olması



### 3.2. Çalışma Deseni

Çalışmaya katılmak için uygun olduğu tespit edilen ve onam alınan Komorbid PBB olan OSB grubu ve yaş ve cinsiyet açısından eşleşen Kontrol OSB grubu belirlenmiştir. Katılımcıların ebeveynlerinden alınan bilgiler doğrultusunda, araştırmacı tarafından sosyodemografik özellikler, özgeçmiş, soygeçmiş, gelişim basamakları, duygudurum bozukluğu öyküsünün ve çalışmanın içleme ve dışlama ölçütlerinin yeniden değerlendirildiği sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Eş tanılar "Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY)" kullanılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca otistik belirtilerin düzeyini belirlemek için ise "Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL)", genel psikiyatrik belirti dağılım ve şiddetini değerlendirmek için "Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği (CBCL)- 6-18 Yaş" ve "Sorun Davranışlar Kontrol Listesi (SDKL)", mani belirtilerinin dağılımını değerlendirmek için "Young Mani Değerlendirme Ölçeği/ Ana-baba Formu (YMDÖ-ABF)" ebeveyn tarafından doldurulmuştur. Komorbid PBB olan OSB grubunda ODKL ve SDKL çocukların epizod dönemlerine ve normal dönemlerine göre olmak üzere iki defa doldurulmuştur. Ayrıca görüşmeciler tarafından DSM-5 tanı kriterlerine göre mani semptomları ve yazında vaka raporlarında PBB komorbiditesi olan OSB tanılı çocuklarda sık görüldüğü bildirilen takıntı artışı, stereotipi artışı, hiperseksüalite semptomları (6; 91; 94) listelenerek, var/yok şeklinde taranmıştır.

## PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubu Çalışma Akış Şeması



### Kontrol OSB Grubu Çalışma Akış Şeması

Dosya kayıtlarından Komorbidite grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleşen 50 OSB tanılı hasta bulundu.  
22 olguya telefon ile ulaşılamadı.  
9 olgu çalışmaya katılmayı kabul etmedi



Çalışmaya katılmayı kabul eden 19 olgudan 4'ü komorbidite grubuna dahil oldu.  
1 olgu PBB tanısı şüpheli olduğu için çalışma dışı bırakıldı.  
2 olgu geçirilmiş MDB öyküsü olduğu için çalışma dışı bırakıldı. (n:12)



28 OSB tanılı olgu yine komorbidite grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleşecek ve içleme-dışlama kriterlerini karşılayacak şekilde poliklinik kontrollerine geldikleri esnada çalışmaya dahil edildi.



Hastalar ve ebeveynleriyle görüşüldü, sosyodemografik veri formu dolduruldu. OSB tanıları DSM'ye göre tekrar gözden geçirildi. ÇDŞG-ŞY ile tanılar ve eştanılar değerlendirildi.



Ebeveyn tarafından ÇDDÖ, YMDÖ-ABF, ODKL, SDKL dolduruldu.

### 3.3. Gereçler

#### 3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu

Katılımcıların yaş, cinsiyet, ailesel özellikler (anne-baba birlikteliği, kardeş sayısı, sosyoekonomik durum), obstetrik öyküsü (gebelikte tıbbi/psikiyatrik hastalık olup olmadığı, kaç haftalık doğduğu, doğumda boy ve kilosu, doğum sonrası küvözde kalıp kalmadığı), gelişim öyküsü (baş kontrolü, yürüme ve konuşma), ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, geçirilmiş epileptik nöbet öyküsü, psikiyatrik ilaç kullanımı, duygudurum bozukluğu öyküsü ile ilgili bilgileri içermektedir. Ebeveynlerden alınan bilgiler doğrultusunda araştırmacı tarafından doldurulmuştur.

#### 3.3.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli- Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) (*Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children- Present and Lifetime Version: K-SADS-PL*)

Çocuk ve ergenlerin DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şundaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları tarafından 1997 yılında geliştirilmiş olan yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur DSM-IV 1994’de yayınlandıktan sonra K-SADS-PL Kaufman ve arkadaşları tarafından K-SADS-P’den uyarlanmıştır. Kaufman ve arkadaşları K-SADS-PL’nin geçerli ve güvenilir bir tanı ölçeği olduğunu bildirmişlerdir (125). Türkçe uyarlamasının geçerliliği ve güvenilirliği 2004 yılında Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (126).

Form üç bölümden oluşmaktadır;

- ‘Yapılandırılmış Başlangıç Görüşmesi’ olarak adlandırılan ilk bölümde çocuğun demografik bilgileri, sağlık durumu, şu anki yakınması, geçmişte aldığı psikiyatrik tedavilere ilişkin bilgilerle birlikte, çocuğun okuldaki durumu, hobileri, arkadaş ve aile ilişkileri gibi bilgiler edinilir.
- ‘Tanı Amaçlı Tarama Görüşmesi’ 200 kadar özgül belirti ve davranışı değerlendirir. Her bir belirtiyi değerlendirmek için belirti tarayıcı sorular ve değerlendirme ölçütleri verilmiştir. Tarama görüşmesi ile pozitif belirtiler varsa tanıyı doğrulamak

amacıyla 5 tanı alanında ek puanlama yapılmaktadır: duygulanım bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, davranış bozuklukları, madde kötüye kullanımı ve diğer bozukluklar. Her bir ek belirti listesi, bozukluğun şimdi ve geçmişteki en ağır ataklarını değerlendirmek üzere ölçütler içermektedir. Her bir tanı için DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütleri verilmiştir.

- ‘Çocuklar için Genel Değerlendirme Ölçeği’ çocuğun şu anki işlev düzeyini ölçmek için düzenlenen üçüncü bölümdür.

K-SADS-PL belirti şiddetini “yok”, “eşik altı” ve “eşik” şeklinde derecelendirir, tanı konulan bireylerde belirtilerin varlığına ilişkin bilgi verir, belirtilerin şiddetini değerlendirmez. K-SADS-PL, anne baba ve çocuğun kendisi ile görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan (anne, baba, çocuk, okul v.b.) alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Ergenlik öncesi döneme uygulanırken önce anne-baba ile görüşme yapılır. Ergenlerle çalışılıyorsa, önce ergenin kendisi ile görüşülür. Eğer farklı kaynaklardan gelen bilgiler arasında uyumsuzluk varsa klinisyen kendi klinik yargısını kullanır (125).

Çalışmaya katılan çocuk ve ergenlerin bir kısmında mental retardasyon olması nedeniyle, ÇDŞG-ŞY-T anne-babalar ile yapılan görüşme ile uygulanmıştır.

### **3.3.3. Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ)**

Ölçek 6-18 yaş grubu çocuk ve gençlerin sorun davranışlarını anne-babalarından ya da onlara bakım verenlerden elde edilen bilgiler doğrultusunda değerlendirmektedir (127). Achenbach ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ise Erol ve arkadaşları tarafından 1995 yılında yapılmıştır. Ölçek 113 problem maddesinden oluşmaktadır. Sorun davranışlar son altı ayda görülme sıklık derecesine göre 0, 1, 2 olarak derecelendirilir ve maddeler çeşitli alt ölçekler içinde gruplandırılır. Ölçekten “içe yönelim” ve “dışa yönelim” olarak iki ayrı davranış belirti puanı elde edilmektedir. İçe yönelim grubunu “anksiyete/depresyon, sosyal içe dönüklük/depresyon ve somatik yakınmalar”, dışa yönelim grubunu ise “kurallara karşı gelme ve saldırgan davranışlar” alt testlerinin toplamı oluşturmaktadır. Ayrıca her iki gruba da girmeyen “sosyal sorunlar, düşünce sorunları ve dikkat sorunları” alt testleri yer almaktadır. Ölçeğin tümünden “toplam problem puanı” elde

edilmektedir. Ölçeğin ayrıca çocuğun aktivite, sosyallik, okul durumunu değerlendiren yeterlilik bölümü bulunmaktadır (128).

Biederman ve arkadaşları ÇDDÖ'nün dikkat, agresyon, anksiyete/depresyon alt ölçeklerinin PBB tanısı için özgül olabileceğini öne sürmüşlerdir (129). Yedi çalışmadan oluşan bir metaanalizde, DEHB tanısı olan çocuklar ile karşılaştırıldığında PBB tanılı çocukların bu üç alt ölçekte tutarlı olarak belirgin daha yüksek puanlar aldıkları gösterilmiştir (74).

ÇDDÖ çalışmaya katılan ebeveynler tarafından doldurulmuştur.

### **3.3.4. Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL)**

Krug ve arkadaşları tarafından geliştirilen Otizm Davranış Kontrol Listesi bireydeki otistik belirtilerin düzeyini belirlemek için kullanılır (130). Çocuğu yakından tanıyan anne-baba, eğitimci, öğretmen ve/veya klinisyen tarafından doldurulur. Anne-baba ya da sınıf öğretmenin doldurması durumunda, ifadelerin anlaşılması için bir profesyonelin süpervizyonu gerekir. 57 maddeden oluşan bu değerlendirme aracı beş alt ölçekten oluşur;

- 1) Duyusal (9 madde),
- 2) İlişki kurma (12 madde),
- 3) Beden ve nesne kullanımı (12 madde),
- 4) Dil becerileri (13 madde),
- 5) Sosyal ve öz bakım becerileri (11 madde).

Davranış tanımlarının otizmle ilişkisinin gücünü saptamak amacıyla yapılan istatistiksel analiz sonucuna göre her ifadeye 1-4 arasında değişen ağırlık puanları verilmiştir. Ölçek doldurulduktan sonra işaretlenen maddelerin puanları alt alta toplanır ve her alt ölçeğin puanları hesaplanır. Her alt ölçeğin puanlarının toplanması ile genel toplam puan elde edilir. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 159'dur. Türkçe formu kesme puanı 39 olarak belirlenmiştir.

ODKL Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Ege Üniversitesi, Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü klinik psikoloji ve gelişim psikolojisi anabilim dallarından öğretim elemanlarının yürüttüğü ve ASIEP-2'nin tüm alt testlerinin

Türkçeye uyarlanmasını ve Türkiye normlarının saptanmasını amaçlayan bir araştırma projesi kapsamında yapılmıştır (131).

ODKL çalışmaya katılan ebeveynler tarafından doldurulmuştur. Komorbid PBB olan OSB grubundaki çocuk ve ergenlerin ebeveynleri, formu epizod dönemi ve ötimik döneme göre olacak şekilde iki defa doldurmuştur.

### **3.3.5. Sorun Davranışlar Kontrol Listesi (SDKL)**

Sorun Davranışlar Kontrol Listesi (SDKL) zihinsel engelli bireylerde gözlenen problemleri davranışları ve bu davranışlardaki değişiklikleri değerlendirmek amacı ile Aman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (132). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Sucuoğlu tarafından yapılmıştır (133). SDKL'de 5 faktör altında toplanan 58 madde bulunmaktadır. Faktörler huzursuzluk (faktör 1), atalet (faktör 2), yinelenen davranışlar (faktör 3), aşırı hareketlilik ve itaat etmeme (faktör 4), uygun olmayan konuşma (faktör 5) olarak adlandırılmıştır. Her madde 0:problem değil, 3:ağır derecede problem olmak üzere dördü dereceleme ile puanlanmıştır. Araçtan elde edilecek toplam puan 0 ile 124 arasında değişmektedir. Toplam ve alt ölçeklerden alınan yüksek puan sorun davranışın şiddetinin yüksek olduğunu gösterir (133).

SDKL çalışmaya katılan ebeveynler tarafından doldurulmuştur. Komorbid PBB olan OSB grubundaki çocuk ve ergenlerin ebeveynleri formu epizod dönemi ve ötimik döneme göre olacak şekilde iki defa doldurmuştur.

### **3.3.6. Young Mani Değerlendirme Ölçeği/Ana-Baba Formu (YMDÖ-ABF)**

YMDÖ-ABF, ailelere çocuklarının epizod dönemindeki durumu hakkında sorular soran, toplam 11 sorudan oluşan 5'li likert tip bir ölçektir. Toplam skor her bir soru için işaretlenmiş olan en yüksek değerlerin toplanması ile elde edilir. Maddeler 0-4 puan aralığında puanlanır. (5,6, 8 ve 9. maddeler belirtilerin manideki önemi nedeni ile 0-8 puan arasındadır). En yüksek 60 puan alınmaktadır. Kesme puanı 17 puan ve üstü bipolar spektrumunda olduğunu, 27 puanın üstü manik epizodda olduğunu göstermektedir. (134; 135). Türkçe geçerlilik çalışmasını Diler ve arkadaşları yapmıştır (136).

YMDÖ-ABF, çalışmaya katılan ebeveynler tarafından, öncesinde ebeveynlere çocuklarının en kötü olduğu döneme odaklanmaları istenerek, doldurulmuştur.

### **3.3.7. DSM 5 Semptomlarının ve Bazı Sık Görülen Semptomların Taranması**

Araştırmacılar tarafından DSM-5 Mani kriterlerinin B grubu semptomları ve yazında OSB'li bireylerde PBB eştanısı durumunda sık görüldüğü bildirilen takıntı artışı, stereotipi artışı, hiperseksüalite semptomlarının var/yok şeklinde sorgulandığı bir tarama listesi oluşturuldu.



### 3.4. Güç Analizi ve İstatistiksel Analiz

Kurita ve arkadaşlarının çalışması (88) referans alınarak %80 güç, %5 tip 1 hata ve  $P1=17,4$ ,  $P2=9,5$  ile her bir gruba alınması gereken en az hasta sayısı  $n=6$  olarak hesaplanmıştır. Araştırmacılar tarafından istatistiksel analizlerin uygulanabilirliğini ve çalışmanın güçlülüğünü arttırmak amacıyla katılımcı sayısı her bir grup  $n:40$  olarak belirlenmiştir.

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ S, ortanca (min-maks), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher’in Kesin Testi (Fisher’s Exact Test) uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için, iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Student’s T Testi uygulandı. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için ise; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann Whitney U Testi, iki bağımlı grup arasında ise Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi (Wilcoxon Signed-Ranks Test) istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

### **3.5. Etik Kurul Onayı**

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından 06/03/2015 tarih ve 1534 sayılı yazısı uyarınca etik açıdan uygun bulunmuştur.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Sosyodemografik Özellikler

Araştırma kapsamında PBB komorbiditesi olan ve olmayan eşit sayıda olacak şekilde toplam 80 OSB tanılı çocuk incelendi. Araştırmaya katılan çocukların yaş ortalaması  $12,36\pm 2,93$  (min:6-maks:17) yılıdır. İncelenen çocukların %87,5'i (n=70) erkek, %12,5'i (n=10) kızdır.

PBB+OSB grubu ve OSB grubu çalışma grupları olarak kabul edildi. Çalışma grupları yaş ve cinsiyet yönünden eşlendi. Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı tablo 11'de sunuldu.

**Tablo 11:** Çalışma Gruplarının Bazı Tanımlayıcı Özellikleri

	<b>PBB+OSB grubu (n=40)</b>	<b>OSB grubu (n=40)</b>	<b>p</b>
	<b>Ortalama±S</b>	<b>Ortalama±S</b>	
<b>Yaş (yıl)</b>	12,40±2,96	12,33±2,93	0,910 <sup>a</sup>
<b>Özel Eğitime Başlama Yaşı</b>	4,68±2,31	4,40±2,42	0,280 <sup>b</sup>
<b>Anne Yaşı</b>	39,45±7,86	39,48±6,63	0,988 <sup>a</sup>
<b>Baba Yaşı</b>	43,23±6,96	42,79±6,10	0,771 <sup>a</sup>
<b>Kardeş Sayısı</b>	1,33±0,92	1,20±0,91	0,399 <sup>b</sup>
<b>Evde Yaşayan Kişi Sayısı</b>	4,23±1,25	4,00±0,88	0,538 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Student's T Testi  
<sup>b</sup>Mann-Whitney U Testi

PBB komorbiditesi olan ve olmayan OSB'li çocukların yaşları, özel eğitime başlama yaşları, annelerin ve babalarının yaşları, kardeş sayıları ve hanelerinde yaşayan kişi sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). (Tablo 11)

Çalışma grupları arasında özel eğitim alma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p= 0,034$ ). PBB+OSB grubunda özel eğitim alanların oranı OSB grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. İncelenen çocuklardan PBB komorbiditesi olan ve olmayanlar arasında cinsiyet, örgün eğitim alma durumu, hem özel hem örgün eğitim alma durumu, anne ve babalarının eğitim durumu, ebeveynlerinin birliktelik durumu, kardeş sayısı, hanelerinde yaşayan kişi sayısı ve aylık toplam hane geliri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

(Tablo 12) Çalışma grupları arasında sosyodemografik özelliklerin dağılımı tablo 12’de sunuldu.

**Tablo 12:** Grupların Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	<b>PBB+OSB Grubu</b>	<b>OSB Grubu</b>	<b>p*</b>
	<b>(n=40)</b>	<b>(n=40)</b>	
	<b>Sayı (%*)</b>	<b>Sayı (%*)</b>	
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	35 (87,5)	35 (87,5)	1,000
Kız	5 (12,5)	5 (12,5)	
<b>Örgün Eğitim Alma Durumu</b>			
Almıyor	23 (57,5)	16 (40,0)	0,117
Alıyor	17 (42,5)	24 (60,0)	
<b>Özel Eğitim Alma Durumu</b>			
Almıyor	3 (7,5)	10 (25,0)	<b>0,034</b>
Alıyor	37 (92,5)	30 (75,0)	
<b>Hem Örgün Eğitim Hem Özel Eğitim Alma Durumu</b>			
Almıyor	26 (65,0)	26 (65,0)	1,000
Alıyor	14 (35,0)	14 (35,0)	
<b>Annenin Eğitim Durumu</b>			
İlkokul mezunu	19 (47,5)	21 (52,5)	0,226
Ortaokul mezunu	2 (5,0)	6 (15,0)	
Lise mezunu	11 (27,5)	5 (12,5)	
Üniversite mezunu	8 (20,0)	8 (20,0)	
<b>Babanın Eğitim Durumu (n=79)</b>			
İlkokul mezunu	15 (37,5)	16 (41,0)	0,847
Ortaokul mezunu	3 (7,5)	2 (5,1)	
Lise mezunu	9 (22,5)	11 (28,2)	
Üniversite mezunu	13 (32,5)	10 (25,6)	
<b>Anne ve Babanın Birliktelik Durumu</b>			
Birlikte yaşıyor	37 (92,5)	33 (82,5)	0,310
Ayrı yaşıyor	3 (7,5)	7 (17,5)	
<b>Kardeş Sayısı</b>			
Yok	8 (20,0)	7 (17,5)	0,381
1 kardeş	15 (37,5)	21 (52,5)	
≥2 kardeş	17 (42,5)	12 (30,0)	
<b>Aylık Toplam Hane Geliri</b>			
≤799 TL	3 (7,5)	3 (7,5)	0,800
800-2500 TL	23 (57,5)	27 (67,5)	
2501-5000 TL	6 (15,0)	4 (10,0)	
≥5001 TL	8 (20,0)	6 (15,0)	
*Sütun yüzdesi			

## **4.2. Gelişim Öyküsü ve Soygeçmiş Özellikleri**

Çalışma grupları arasında prenatal, natal, postnatal ve gelişim öykülerinin dağılımı tablo 13'te sunuldu.

**Tablo 13:** Grupların Prenatal, Natal, Postnatal ve Gelişim Özelliklerinin Karşılaştırılması

	<b>PBB+OSB Grubu</b>	<b>OSB Grubu</b>	<b>p</b>
	<b>(n=40)</b>	<b>(n=40)</b>	
	<b>Sayı (%*)</b>	<b>Sayı (%*)</b>	
<b>Annenin Gebelikte Hastalık Geçirme Durumu</b>			
Geçirmemiş	32 (80,0)	36 (90,0)	0,210
Geçirmiş	8 (20,0)	4 (10,0)	
<b>Annenin Gebelikte İlaç Kullanma Durumu</b>			
Kullanmamış	34 (85,0)	37 (92,5)	0,481 <sup>a</sup>
Kullanmış	6 (15,0)	3 (7,5)	
<b>Doğum Şekli</b>			
NSVY	14 (35,0)	24 (60,0)	<b>0,044</b>
C/S	26 (65,0)	16 (40,0)	
<b>Doğum Zamanı</b>			
Miadında	32 (80,0)	31 (77,5)	0,728
Prematüre	6 (15,0)	8 (20,0)	
Postmatür	2 (5,0)	1 (2,5)	
<b>Doğum Ağırlığı</b>			
<2500 gram	7 (17,5)	6 (15,0)	0,955
2500-4000 gram	31 (77,5)	32 (80,0)	
>4000 gram	2 (5,0)	2 (5,0)	
<b>Postnatal Asfiksi Gelişme Durumu</b>			
Gelişmemiş	32 (80,0)	34 (85,0)	0,556
Gelişmiş	8 (20,0)	6 (15,0)	
<b>Kuvözde Kalma Durumu</b>			
Kalmamış	27 (67,5)	32 (80,0)	0,309
Kalmış	13 (32,5)	8 (20,0)	
<b>Baş Kontrolünü Sağlama Yaşı</b>			
0-3 ay	31 (77,5)	34 (85,0)	0,620
4-6 ay	7 (17,5)	4 (10,0)	
7-12 ay	2 (5,0)	2 (5,0)	
<b>Yürümeye Başlama Yaşı</b>			
0-12 ay	15 (37,5)	19 (47,5)	0,656
13-24 ay	21 (52,5)	18 (45,0)	
25-36 ay	4 (10,0)	3 (7,5)	
<b>İlk Kelimeleri Söyleme Yaşı</b>			
≤12 ay	7 (18,9)	9 (23,1)	0,667
13-24 ay	9 (24,3)	11 (28,2)	
25-36 ay	10 (27,1)	6 (15,4)	
≥37 ay	11 (29,7)	13 (33,3)	
<b>Cümle Kurmaya Başlama Yaşı</b>			
13-24 ay	7 (20,6)	7 (23,3)	0,960
25-36 ay	5 (14,7)	4 (13,4)	
≥37 ay	22 (64,7)	19 (63,3)	
*Sütun yüzdesi			
<sup>a</sup> Fisher'in kesin testi			

PBB komorbiditesi olan ve olmayan OSB tanılı çocuklar arasında doğum şekli yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p= 0,044). PBB komorbiditesi olan OSB grubunda sezeryanla doğanların yüzdesi Kontrol OSB grubundan anlamlı olarak yüksekti. (Tablo 13)

Çalışma grupları arasında otistik regresyon durumunun, klinik özgeçmişlerinin, birinci ve ikinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık dağılımı tablo 14’te sunuldu.

**Tablo 14:** Çalışma Grupları Arasında Otistik Regresyon Durumunun, Özgeçmiş Özelliklerinin, Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsün Karşılaştırılması

	<b>PBB+OSB Grubu</b>	<b>OSB Grubu</b>	<b>p</b>
	<b>(n=40)</b>	<b>(n=40)</b>	
	<b>Sayı (%*)</b>	<b>Sayı (%*)</b>	
<b>Otistik regresyon</b>			
Yok	35 (87,5)	32 (80,0)	0,363
Var	5 (12,5)	8 (20,0)	
<b>Geçirilmiş Hastalık</b>			
Yok	34 (85,0)	34 (85,0)	1,000
Var	6 (15,0)	6 (15,0)	
<b>Epileptik Nöbet</b>			
Yok	32 (80,0)	36 (90,0)	0,348
Var	8 (20,0)	4 (10,0)	
<b>Travma/Cerrahi Operasyon Geçirme Durumu</b>			
Geçirmemiş	27 (67,5)	27 (67,5)	1,000
Geçirmiş	13 (32,5)	13 (32,5)	
<b>İlaç Kullanma Durumu</b>			
Hiç ilaç kullanmıyor	0	9 (22,5)	0,002
En az bir ilaç kullanıyor	40 (100)	31 (77,5)	
<b>Birinci Derece Akrabalarda Psikiyatrik Hastalık</b>			
Özellik yok	31 (77,5)	27 (67,5)	0,453
Özellik var	9 (22,5)	13 (32,5)	
<b>İkinci Derece Akrabalarda Psikiyatrik Hastalık</b>			
Özellik yok	21 (52,5)	27 (67,5)	0,254
Özellik var	19 (47,5)	13 (32,5)	
*Sütun yüzdesi			

OSB+PBB grubundaki çocukların hepsi en az bir ilaç kullanırken OSB grubunun %77,5’i (n=31) ilaç kullanıyordu. (Tablo 14)

Çalışma grupları arasında birinci ve ikinci derece akrabalarında duygu durum bozukluğu varlığının dağılımı tablo 15’de sunuldu.

**Tablo 15:** Çalışma Grupları Arasında Birinci ve İkinci Derece Akrabalarında Duygudurum Bozukluğu Varlığının Dağılımı

	<b>PBB+OSB Grubu (n=40)</b>	<b>OSB Grubu (n=40)</b>	<b>p</b>
	<b>Sayı (%*)</b>	<b>Sayı (%*)</b>	
<b>Birinci Derece Akrabalarında Duygudurum Bozukluğu</b>			
Yok	33 (82,5)	34 (85,0)	0,762
Var	7 (17,5)	6 (15,0)	
<b>İkinci Derece Akrabalarında Duygudurum Bozukluğu</b>			
Yok	32 (80,0)	34 (85,0)	0,556
Var	8 (20,0)	6 (15,0)	
*Sütun yüzdesi			



### 4.3. Klinik Özellikler

PBB komorbiditesi olan ve Kontrol OSB grupları arasında DSM'ye göre OSB alt tanılarının dağılımı tablo 16'de sunuldu.

**Tablo 16:** Çalışma Grupları Arasında DSM'ye Göre Otizm Spektrum Bozukluğu Alt Tanılarının Dağılımı

	<b>PBB+OSB Grubu (n=40)</b>	<b>OSB Grubu (n=40)</b>	<b>p</b>
	<b>Sayı (%*)</b>	<b>Sayı (%*)</b>	
<b>Otizm Spektrum Bozukluğu</b>			
Otistik Bozukluk	24 (60,0)	24 (60,0)	1,000
YGB-BTA	14 (35,0)	14 (35,0)	
Asperger Sendromu	2 (5,0)	2 (5,0)	
*Sütun yüzdesi			
**YGB-BTA: Yaygın gelişimsel bozukluk-Başka türlü adlandırılmayan			

Çalışma grupları arasında OSB tanılı çocukların psikopatolojilerinin dağılımı tablo 17’te sunuldu.

**Tablo 17:** PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubu ve Kontrol OSB Grubunun Psikiyatrik Eş Tanı Açısından Karşılaştırılması

	<b>PBB+OSB Grubu (n=40)</b>	<b>OSB Grubu (n=40)</b>	<b>p</b>
	<b>Sayı (%*)</b>	<b>Sayı (%*)</b>	
<b>DEHB</b>	37 (92,5)	30 (75,0)	<b>0,034</b>
<b>OKB</b>	10 (25,0)	10 (25,0)	1,000
<b>Ayrılık Anksiyetesi</b>	4 (10,0)	4 (10,0)	1,000
<b>Özgül Fobi</b>	5 (12,5)	5 (12,5)	1,000
<b>YAB</b>	2 (5,0)	1 (2,5)	0,998 <sup>a</sup>
<b>Enürezis</b>	6 (15,0)	8 (20,0)	0,556
<b>Enkoprezis</b>	2 (5,0)	4 (10,0)	0,675 <sup>a</sup>
<b>Davranım Bozukluğu</b>	3 (7,5)	1 (2,5)	0,615 <sup>a</sup>
<b>KOKGB</b>	1 (2,5)	2 (5,0)	0,997 <sup>a</sup>
<b>Tik Bozukluğu</b>	4 (10,0)	3 (7,5)	0,998 <sup>a</sup>
<b>Sosyal Fobi</b>	0	4 (10,0)	
<b>Sigara Kötüye Kullanımı</b>	3 (7,5)	0	
<b>PTSB</b>	1 (2,5)	0	
<b>Panik Bozukluk</b>	0	0	
<b>Psikotik Bozukluk</b>	0	0	
<b>Yeme Bozukluğu</b>	0	0	
<b>Alkol Kötüye Kullanımı</b>	0	0	
<b>Madde Kötüye Kullanımı</b>	0	0	

\*Sütun yüzdesi  
<sup>a</sup>Fisher’in kesin testi  
DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu; OKB: Obsesif kompulsif bozukluk; YAB: Yaygın anksiyete bozukluğu; KOKGB: Karşı olma karşı gelme bozukluğu; PTSB: Posttravmatik stres bozukluğu

PBB komorbiditesi olan ve olmayan OSB’li çocuklar arasında DEHB açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p= 0,034). PBB komorbiditesi olan OSB grubundaki çocuklar arasında DEHB olanların yüzdesi kontrol OSB grubundan anlamlı olarak yüksekti. Diğer eş tanılar açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 17)

#### 4.4. Ölçek Skorları

Çalışma grupları arasında çocuk davranış değerlendirme alt ölçek skorlarının dağılımı tablo 18’de sunuldu.

**Tablo 18:** PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubu ve Kontrol OSB Grubunun Çocuk Davranış Değerlendirme Alt Ölçek Skorlarının Dağılımı

	PBB+OSB Grubu (n=40)		OSB Grubu (n=40)		p*
	Ortalama±S	Ortanca (min-maks)	Ortalama±S	Ortanca (min-maks)	
<b>Anksiyete-Depresyon</b>	5,33±3,61	5 (0-16)	5,08±4,09	4 (0-18)	0,447
<b>İçe Dönme-Depresyon</b>	3,95±3,28	3 (0-13)	5,18±3,59	5 (0-14)	0,088
<b>Somatik Yakınma</b>	1,70±2,05	1 (0-6)	1,80±2,77	1 (0-11)	0,852
<b>Sosyal Sorunlar</b>	7,15±3,11	7 (2-14)	6,63±3,60	6 (2-19)	0,272
<b>Düşünce Sorunları</b>	8,03±3,87	8 (0-19)	5,48±3,93	5 (0-20)	<b>0,001</b>
<b>Dikkat</b>	11,33±3,13	11 (6-19)	9,70±4,44	10 (1-20)	0,069
<b>Kurallara Karşı Gelme</b>	5,53±4,39	4 (0-22)	3,20±3,34	2 (0-17)	<b>0,003</b>
<b>Saldırgan Davranış</b>	15,65±7,84	14 (3,36)	8,85±7,80	7 (0-33)	<b>&lt;0,001</b>
<b>İçe Yönelim</b>	10,98±6,18	9 (2-27)	12,05±8,59	10 (0-43)	0,877
<b>Dışa Yönelim</b>	21,18±11,49	19,5 (5-58)	12,05±10,78	9,5 (0-50)	<b>&lt;0,001</b>

\*Mann-Whitney U Testi

Araştırma kapsamında incelenen OSB tanılı çocuklardan PBB komorbiditesi olan ve olmayanlar arasında çocuk davranış değerlendirme ölçeği (ÇDDÖ) alt kategorilerinden düşünce sorunları, kurallara karşı gelme, saldırgan davranışlar ve dışa yönelim skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). PBB komorbiditesi olanların düşünce sorunları, kurallara karşı gelme, saldırgan davranışlar ve dışa yönelim skorları PBB komorbiditesi olmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti. (Tablo 18)

Daha önceki çalışmalarda ÇDDÖ-PBB profili olduğu öne sürülen anksiyete/depresyon, dikkat ve saldırgan davranışlar alt ölçeklerinin toplamı çalışma grupları arasında karşılaştırıldı. PBB komorbiditesi olan çocukların ÇDDÖ-PBB profil skorları PBB komorbiditesi olmayan çocuklardan anlamlı olarak yüksek bulundu. ÇDDÖ-PBB puanlarının dağılımı tablo 19’de sunuldu.

**Tablo 19:** PBB Komorbiditesi Olan ve Olmayan Çocuklar Arasında ÇDDÖ-PBB Profili Puanlarının Dağılımı

	PBB+OSB Grubu (n=40)		OSB Grubu (n=40)		p
	Ortalama±S	Ortanca (min-maks)	Ortalama±S	Ortanca (min-maks)	
<b>ÇDDÖ-PBB</b>	32,30±12,15	31 (11-68)	23,68±14,36	20,5 (5-71)	<b>0,001</b>
ÇDDÖ-PBB: Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği-Pediyatrik Bipolar Bozukluk Profili					

PBB komorbiditesi olan çocuklarda Young Mani Değerlendirme Ölçeği Ana Baba Formu puanları, PBB komorbiditesi olmayan çocuklara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Çalışma grupları arasında YMDÖ-ABF puanlarının dağılımı tablo 20’de sunuldu.

**Tablo 20:** PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubu ve Kontrol OSB Grubunun YMDÖ-ABF Skorlarının Dağılımı

	PBB+OSB Grubu(n=40)		OSB Grubu (n=40)		p*
	Ortalama±S	Ortanca (min-maks)	Ortalama±S	Ortanca (min-maks)	
<b>YMDÖ-ABF Skoru</b>	29,69±10,30	32 (5-48)	9,13±7,09	8 (0-31)	<b>&lt;0,001</b>
*Mann-Whitney U Testi					

PBB komorbiditesi olan katılımcıların ötimik oldukları döneme göre doldurulan ODKL ve kontrol OSB grubunun ODKL skorları açısından farklılık saptanmadı. Çalışma grupları arasında otizm davranış kontrol listesi (ODKL) skorlarının dağılımı tablo 21’de sunuldu.

**Tablo 21:** PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubu ve Kontrol OSB Grubu Otizm Davranış Kontrol Listesi Skorlarının Dağılımı

	PBB+OSB Grubu (n=40)		OSB Grubu (n=40)		p*
	Ortalama±S	Ortanca (min-maks)	Ortalama±S	Ortanca (min-maks)	
<b>Duyusal</b>	5,45±4,39	5 (0-17)	7,75±5,80	7 (0-23)	0,081
<b>İlişki Kurma</b>	14,13±7,85	13,5 (0-31)	15,63±8,75	15 (0-36)	0,413
<b>BNK</b>	9,58±5,49	9 (0-23)	9,88±9,23	6 (0-32)	0,443
<b>Dil Becerileri</b>	10,33±6,15	9 (1-23)	10,05±6,52	8 (0-28)	0,703
<b>Sosyal Öz Bakım</b>	9,65±4,30	9 (0-17)	9,03±5,08	8,5 (2-21)	0,407
<b>Total</b>	49,13±20,49	42,5 (16-104)	52,33±28,03	46 (11-125)	0,825

\*Mann-Whitney U Testi

PBB komorbiditesi olan çocukların ötimik oldukları döneme göre doldurulan SDKL ve kontrol OSB grubunun SDKL skorları açısından farklılık bulunamadı. Çalışma grupları arasında sorun davranış kontrol listesi (SDKL) skorlarının dağılımı tablo 22’da sunuldu.

**Tablo 22:** PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubu ve Kontrol OSB Grubu Sorun Davranış Kontrol Listesi Skorlarının Dağılımı

	PBB+OSB Grubu (n=40)		OSB Grubu (n=40)		p*
	Ortalama±S	Ortanca (min-maks)	Ortalama±S	Ortanca (min-maks)	
<b>Aşırı Hareketlilik</b>	16,28±8,32	13 (4-39)	14,25±9,82	14,5 (1-39)	0,362
<b>Atalet</b>	14,88±7,20	15 (0-34)	17,48±10,73	17,5 (1-46)	0,248
<b>Yineleyen Davranışlar</b>	4,48±2,61	4 (1-12)	4,63±3,94	4 (0-15)	0,639
<b>Zarar Veren Davranışlar</b>	0,88±1,60	0 (0-6)	0,90±1,69	0 (0-7)	0,982
<b>Diğer Davranışlar</b>	4,90±2,16	5 (1-10)	4,90±2,47	5 (1-11)	0,992
<b>Total</b>	41,48±16,32	40,5 (12-95)	42,23±24,44	39 (3-109)	0,780

\*Mann-Whitney U Testi

Araştırma kapsamında incelenen çocuklardan PBB komorbiditesi olanların epizod ve ötimi dönemlerindeki ODKL skorlarının dağılımı tablo 23’de sunuldu.

**Tablo 23:** PBB Komorbiditesi Olan Grubun Epizod ve Ötimi Dönemleri Arasında Otizm Davranış Kontrol Listesi Skorlarının Dağılımı

(n=40)	Epizod Dönemi		Ötimik Dönem		p*
	Ortalama±S	Ortanca (min-maks)	Ortalama±S	Ortanca (min-maks)	
<b>Duyusal</b>	5,95±6,04	5 (0-26)	5,45±4,39	5 (0-17)	0,624
<b>İlişki Kurma</b>	16,13±8,89	14 (0-38)	14,13±7,85	13,5 (0-31)	<b>0,010</b>
<b>BNK</b>	13,35±7,76	12,5 (0-39)	9,58±5,49	9 (0-23)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Dil Becerileri</b>	11,58±7,84	9,5 (2-31)	10,33±6,15	9 (1-23)	0,105
<b>Sosyal Öz Bakım</b>	12,48±4,83	13 (4,25)	9,65±4,30	9 (0-17)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Total</b>	59,35±28,61	55 (21,159)	49,13±20,49	42,5 (16-104)	<b>&lt;0,001</b>

\*Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi

Komorbidite grubunda epizod dönemi ODKL alt ölçeklerinden ilişki kurma, beden nesne kullanımı, sosyal öz bakım ve total ODKL skorları, aynı çocukların ötimi dönemi skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 23)

PBB komorbiditesi olanların epizod ve ötimi dönemleri arasında SDKL skorlarının dağılımı tablo 24’da sunuldu.

**Tablo 24:** PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubunun Epizod ve Ötimi Dönemleri Arasında Sorun Davranış Kontrol Listesi Skorlarının Dağılımı

(n=40)	Epizod Dönemi		Ötimik Dönem		p*
	Ortalama±S	Ortanca (min-maks)	Ortalama±S	Ortanca (min-maks)	
<b>Aşırı Hareketlilik</b>	29,25±1,66	28 (16-44)	16,28±8,32	13 (4-39)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Atalet</b>	19,48±9,99	20 (2-51)	14,88±7,20	15 (0-34)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Yineleyen Davranışlar</b>	7,70±3,70	8 (1-16)	4,48±2,61	4 (1-12)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Zarar Veren Davranışlar</b>	3,25±2,71	3 (0-9)	0,88±1,60	0 (0-6)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Diğer Davranışlar</b>	7,28±2,29	7 (3-12)	4,90±2,16	5 (1-10)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Total</b>	66,95±21,37	64 (32-129)	41,48±16,32	40,5 (12-95)	<b>&lt;0,001</b>

\*Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi

Araştırma kapsamında incelenen PBB komorbiditesi olan OSB grubundaki çocukların epizod dönemleri ile ötimi dönemleri arasında SDKL alt kategorilerinden aşırı hareketlilik, atalet, yineleyen davranışlar, zarar veren davranışlar, diğer davranışlar ve total SDKL skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Epizod dönemindeki tüm SDKL alt kategorileri ve toplam SDKL skorları ötimik dönemden anlamlı olarak yüksekti. (Tablo 24)

#### 4.5. PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubundaki Çocukların Klinik

##### Özellikleri:

PBB komorbiditesi olanlarda bipolar bozukluk tanılarını dağılımı tablo 25’de sunuldu.

**Tablo 25:** PBB Komorbiditesi Olanlarda Bipolar Bozukluk Tanılarını Dağılımı

	Sayı	%
<b>Pediyatrik Bipolar Bozukluk Tanıları</b>		
BB-1	30	75,0
BB-2	6	15,0
BTA-BB	4	10,0
BB: Bipolar bozukluk, BTA: Başka türlü adlandırılmayan		

PBB olan OSB tanılı çocukların koruyucu sağaltıma başlamadan önceki döneme ait bazı klinik özelliklerin dağılımı tablo 26, 27 ve 28’de sunuldu.

**Tablo 26:** PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubundaki Çocukların Koruyucu Sağaltıma Başlamadan Önceki Döneme Ait Bazı Klinik Özelliklerin Dağılımı

(n=39)	Ortalama±S	Ortanca (min-maks)
<b>Toplam Epizod Sayısı</b>	2,41±1,96	2 (0-10)
<b>Toplam Hastaneye Yatış</b>	0,05±0,22	0 (0-1)
<b>Mani Epizodu Sayısı</b>	1,41±1,39	1 (0-6)
<b>Hipomani Epizodu Sayısı</b>	0,41±0,75	0 (0-3)
<b>Depresyon Epizodu Sayısı</b>	0,23±0,43	0 (0-1)
<b>Karma Epizod Sayısı</b>	0,10±0,31	0 (0-1)
<b>Ortalama Epizod Süresi (gün)</b>	<b>66,08±72,58</b>	<b>60 (0-365)</b>
<b>Epizod Sıklığı (yılda)</b>	1,33±1,53	1 (0-10)



**Tablo 27:** PBB Komorbiditesi Olan OSB'li Çocukların Koruyucu Sağaltıma Başlamadan Önceki Döneme Ait Bazı Klinik Özelliklerin Dağılımı

	Sayı	%
<b>Toplam Epizod Sayısı</b>		
0	1	2,6
1	15	38,5
2	9	23,1
3	8	20,5
≥4	6	15,4
<b>Toplam Hastaneye Yatış Sayısı</b>		
0	37	94,9
1	2	5,1
<b>Mani Epizod Sayısı</b>		
0	9	23,1
1	1	43,6
2	8	20,5
≥3	5	12,8
<b>Hipomani Epizod Sayısı</b>		
0	28	71,8
1	1	17,9
≥2	4	10,3
<b>Depresyon Epizod Sayısı</b>		
0	30	76,9
1	9	23,1
<b>Karma Epizod Sayısı</b>		
0	35	89,7
1	4	10,3
<b>İntihar Girişim Sayısı</b>		
0	38	97,4
2	1	2,6
<b>Epizod Sıklığı (yılda)</b>		
0	4	10,3
1	26	66,7
2	8	20,5
10	1	2,6

BB-BTA kapsamında değerlendirilen bir çocuğun semptomları epizodik olmadığı için analizler 39 katılımcı ile yapıldı.

**Tablo 28:** PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubunun Koruyucu Sağaltıma Başlamadan Önceki Döneme Ait Bazı Klinik Özelliklerin Dağılımı

	Sayı	%*
<b>Psikotik Özellik</b>		
Yok	39	100
Var	0	0
<b>Epizodda Yaşam Olayı</b>		
Yok	38	97,4
Var	1	2,6
<b>İntihar Girişim Sayısı</b>		
0	38	97,4
2	1	2,6
<b>Epizod Örüntüsü (n=38)</b>		
UP-M	22	56,4
DöM	1	2,6
DMö	1	2,6
MöD	1	2,6
MDö	1	2,6
Tutarsız	7	17,9
Belirsiz	5	12,8
<b>Epizodlar Arası Tam Düzelleme</b>		
Yok	16	41,0
Var	23	59,0
<b>Kronik Gidiş</b>		
Yok	31	79,5
Var	8	20,5
<b>Hızlı Döngülülük</b>		
Yok	38	97,4
Var	1	2,6
<b>İlaç İle M/m Kayma</b>		
Yok	17	43,6
Var	21	53,8
Yetersiz bilgi	1	2,6
<b>Varsa İlaç</b>		
Atomoksetin	8	20,5
Metil fenidat	7	17,9
Fluoksetin	4	10,3
Sertralin	1	2,6
Metilfenidat+Fluoksetin	1	2,6
Metilfenidat+Sertralin	1	2,6

\*Sütun yüzdesi

PBB komorbiditesi olan OSB grubundaki çocukların koruyucu sağaltım sonrası bazı klinik özelliklerin dağılımı tablo 29 ve 30'da sunuldu.

**Tablo 29:** PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubundaki Çocukların Koruyucu Sağaltım Sonrası Bazı Klinik Özelliklerin Dağılımı

	<b>n</b>	<b>Ortalama±S</b>	<b>Ortanca (min-maks)</b>
<b>Koruma Altındaki Epizod Sayısı</b>	27	1,35±2,12	0 (0-8)
<b>Toplam Hastaneye Yatış Sayısı</b>	27	0	0
<b>Mani Epizodu Sayısı</b>	11	1,64±1,29	1 (0-4)
<b>Hipomani Epizodu Sayısı</b>	11	0,82±2,09	0 (0-7)
<b>Depresyon Epizodu Sayısı</b>	11	0,27±0,47	0 (0-1)
<b>Karma Epizod Sayısı</b>	11	0	0
<b>Ortalama Epizod Süresi (gün)</b>	11	36,64±28,01	30 (0-90)
<b>Epizod Sıklığı (yılıda)</b>	11	1,73±1,49	1 (0-5)

Çalışmaya katılan çocukların 13'ü çalışmaya katıldıkları esnada koruyucu sağaltım almadığı için 27 hastanın verisi analiz edildi. 27 hastadan 14'ü koruyucu sağaltım altında iken epizod geçirmedi.

Tablo 30: PBB komorbiditesi Olan OSB Grubunda Koruyucu Sağaltım Sonrası Bazı Klinik Özelliklerin Dağılımı

	Sayı	%*
<b>Aldığı Sağaltım</b>		
Valproik Asit	24	88,9
Karbamazepin	2	7,4
Lamotrijin	1	3,7
Yetersiz bilgi	1	3,7
<b>Karma Epizod Sayısı (n=11)</b>		
0	11	100
<b>Psikotik Özellik (n=11)</b>		
Yok	11	100
<b>İntihar Girişim Sayısı (n=11)</b>		
0	11	100
<b>Epizodlar Arası Tam Düzelmeye (n=11)</b>		
Yok	3	27,3
Var	6	54,5
Yetersiz bilgi	2	18,2
<b>Kronik Gidiş (n=11)</b>		
Yok	10	90,9
Var	1	9,1
<b>Hızlı Döngülülük (n=11)</b>		
Yok	9	81,8
Var	2	18,2
<b>İlaç İle M/m Kayma (n=11)</b>		
Yok	6	54,5
Var	5	45,5
<b>Kullanılan İlaçlar (n=11)</b>		
Atomoksetin	2	18,2
Metilfenidat	1	9,1
Metilfenidat+Fluoksetin	1	9,1
Diğer	1	9,1
<b>Mevsimsellik (n=40)</b>		
Yok	31	76,9
Var	9	23,1
*Sütun yüzdesi		

PBB komorbiditesi olan OSB grubunun koruyucu sağaltım öncesindeki ve koruyucu sağaltım altındaki epizod sayılarının, sürelerinin ve sıklıklarının dağılımı tablo 31’de sunuldu.

**Tablo 31:** PBB Komorbiditesi Olanların Koruyucu Sağaltım Öncesindeki ve Koruyucu Sağaltım Altındaki Epizod Sayılarının, Sürelerinin ve Sıklıklarının Dağılımı

(n=26)	Koruyucu Sağaltıma Başlamadan Önce		Koruyucu Sağaltım Altında		P
	Ortalama±S	Ortanca (min-maks)	Ortalama±S	Ortanca (min-maks)	
<b>Toplam Epizod Sayısı</b>	2,50±2,21	2 (0-10)	1,35±2,11	0 (0-8)	<b>0,034</b>
<b>Mani Sayısı</b>	1,58±1,47	1 (0-6)	0,69±1,16	0 (0-4)	<b>0,025</b>
<b>Hipomani Sayısı</b>	0,27±0,72	0 (0-3)	0,35±1,38	0 (0-7)	0,731
<b>Depresyon Sayısı</b>	0,15±0,37	0 (0-1)	0,12±0,33	0 (0-1)	0,705
<b>Ortalama Epizod Süresi (gün)</b>	79,92±83,36	60 (0-365)	15,50±25,58	0 (0-90)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Epizod Sıklığı (yılda)</b>	1,82±1,84	1 (0-10)	1,73±1,28	0 (0-5)	<b>0,003</b>

PBB eştanısı olan çocuklardan koruyucu sağaltım alanların sağaltım öncesi ve sağaltım altındaki toplam epizod sayıları, mani sayıları, ortalama epizod süreleri ve epizod sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ( $p<0,05$ ) hipomani ve depresyon sayıları yönünden anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Koruyucu sağaltımdan önceki toplam epizod sayıları mani sayıları, ortalama epizod süreleri ve epizod sıklığı koruyucu sağaltım altındakilere göre anlamlı olarak yüksekti. (Tablo 31)

PBB komorbiditesi olan grupta DSM-5’te yer alan Mani kriterlerinin B grubu semptomları, ve yazında OSB tanılı bireylerin epizod dönemlerinde sık görüldüğü belirtilen takıntı-stereotipi artışı, hiperseksüalite semptomları en son geçirdikleri epizodlara göre sorgulanarak tarandı; sonuçlar tablo 32’de sunuldu.

**Tablo 32:** PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubunda DSM-5 Semptomları ve Sık Görülen Bazı Semptomların Dağılımı

	<b>PBB+OSB Grubu (n=40) Sayı (%)</b>
<b>Psikomotor Ajitasyon</b>	40 (100)
<b>İrritabilite</b>	40 (100)
<b>Dikkat Dağınıklığı</b>	37 (92,5)
<b>Riskli Davranışlar</b>	37 (92,5)
<b>Uykuda Azalma</b>	36 (90,0)
<b>Konuşmada Artış</b>	33 (82,5)
<b>Stereotipi Artışı</b>	25 (62,5)
<b>Takıntı Artışı</b>	24 (60,0)
<b>Benlik Saygısında Artma</b>	15 (37,5)
<b>Düşünce Uçuşması</b>	14 (35,0)
<b>Hiperseksüalite</b>	14 (35,0)

PBB komorbiditesi olan OSB’li çocukların tamamında psikomotor ajitasyon ve iritabilite mevcuttu. Dikkat dağınıklığı ve riskli davranışlar PBB komorbiditesi olan çocukların %92,5’inde (n=37) mevcutken uykuda azalma %90,0’ında (n=36), konuşmada artış %82,5’inde (n=33), stereotipi artışı %62,5’inde (n=25), takıntı artışı %60,0’ında (n=24), benlik saygısında artış %37,5’inde (n=15) mevcuttu. (Tablo 32)

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. Sosyodemografik Özellikler

Bu çalışmada PBB komorbiditesi olan OSB tanılı çocukların PBB'ye ait klinik özellikleri tanımlanmış, ayrıca bu çocukların OSB'ye ait klinik özellikleri yaş ve cinsiyet bakımından benzerlik gösteren hiç duygudurum epizodu geçirmemiş OSB tanılı çocuklarla karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda PBB komorbiditesi olan OSB tanılı çocukların yaş ortalaması 12,40 yıl iken, erkek: kız oranı 7:1 idi. Kontrol OSB grubunu oluşturan çocukların yaş ortalaması 12,33 yıl, erkek: kız oranı da benzer şekilde 7:1'di. Yaş ve cinsiyetin çalışma sonuçlarına etkisini kontrol etmek amacıyla kontrol OSB grubu yaş ve cinsiyete göre eşleştirme yapılarak seçilmiştir. Bu nedenle gruplar arası yaş ve cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmaması beklenen bir sonuçtur. Yazına baktığımızda Kurita'nın çalışmasında yaş ortalaması 23,5 yıl, erkek: kız oranı 21:2'ydi (88). Wozniak'ın çalışmasında YGB ve mani olan grubun yaş ortalaması 10,6 yıl, erkek: kız oranı 13:1 idi (8). Joshi'nin çalışmasında BB-1 ve OSB olan grubun yaş ortalaması 9,8 yıl, erkek: kız oranı 41:6 idi (89). Weissman ve Bates'in klinik özellikleri ve nörokognitif işlevleri karşılaştırdığı çalışmalarında ise komorbidite grubu yaş ortalaması 9,96 yıl, erkek cinsiyet oranı %87 saptanmıştır (90). Son üç çalışmada yaş ve cinsiyet açısından bire bir eşleştirme yapılmamış olmasına karşılık gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiki farklılık görülmemektedir (8; 89; 90).

Ebeveynlerin sosyodemografik özellikleri değerlendirildiğinde gruplar arasında çalışma sonuçlarını etkileyecek istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır. Yazına bakıldığında 2002-2008 yılları arasında 67,531 bireyin tıbbi kayıtlardan tarandığı bir çalışmada OSB tanılı çocuğu olan ailelerin hiç OSB'li çocuğu olmayan aileler ile karşılaştırılmıştır. OSB tanılı çocuğu olan ailelerin gelir düzeylerinin %21 daha düşük olduğu, OSB'li çocuğu olan annelerin daha az çalıştığı bildirilmiştir (137). Daha güncel bir çalışmada ise OSB açısından yüksek riskli gruptaki ailelerde düşük riskli ailelere oranla ebeveyn yaşlarının daha büyük olduğu, gelirlerinin daha düşük olduğu ve daha az annenin ev dışında çalıştığı rapor edilmiştir (138). Çalışmaya dâhil olan çocukların hepsinin OSB tanısı olduğu gözönünde bulundurulduğunda gruplar arası farklılık olmaması beklenen bir sonuç olabilir. Çalışma gruplarının Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde OSB tanısı ile takip edilen 6-18 yaş arası olgular olduğu düşünüldüğünde belirlenen sosyodemografik özelliklerin genel popülasyonu yansıtmayacağı söylenebilir.

Çalışma grupları arasında özel eğitim alma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bu durum PBB komorbiditesi olan OSB grubunun işlevselliğinin OSB grubundan daha kötü olmasından ve ailelerin daha çok yardım arayışı içinde olmalarından kaynaklanıyor olabilir. Yazında PBB komorbiditesi olan ve olmayan OSB tanılı bireylerin özel eğitim alma durumlarını karşılaştıran başka bir çalışma bulunmamaktadır.



## 5.2. Gelişim Öyküsü ve Soygeçmiş Özellikleri

Araştırma kapsamında değerlendirilen çocukların obstetrik ve gelişim öyküleri incelendiğinde gruplar arası sadece doğum şekli ile ilişkili farklılık tespit edilmiştir. PBB komorbiditesi olan OSB grubunda sezaryen ile doğum oranı kontrol OSB grubuna oranla daha fazla olduğu belirlenmiştir. Doğum şekli dışında prenatal, natal ve postnatal öyküleri açısından iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kurita'nın çalışmasında da OSB+BB olan erişkin katılımcılar sadece OSB olan kontrol grubu ile obstetrik risk faktörleri (maternal fiziksel hastalık, düşük tehdidi, gebelik süresince ilaç kullanımı, kord komplikasyonları, sezaryen, asfiksi, şiddetli ikter), doğum esnasındaki fiziksel ölçümler (ağırlık ve boy), üç gelişim basamağı (baş kontrolü, yürüme ve konuşma) açısından karşılaştırılmış, anlamlı farklılık bulunamamıştır (88). Yazında PBB komorbiditesi olan OSB tanılı bireylerin doğum ve gelişim öykülerini karşılaştıran başka bir çalışmaya rastlanılmamıştır. PBB risk faktörlerine yönelik yapılan bir çalışmada doğum komplikasyonlarının yordayıcı olduğu, eklenen her risk faktörünün BB riskini 6 kata kadar arttırdığı öne sürülmüştür (139). Buna karşın başka bir çalışmada PBB olgularıyla sağlıklı kontroller arasında obstetrik ve perinatal risk faktörleri açısından farklılık saptanmamıştır (140). Doğum şeklinin iki grup arasında farklılık gösterip göstermediği ancak yapılacak başka çalışmalar ile aydınlatılabilecektir.

Araştırma kapsamında incelenen PBB komorbiditesi olan çocuklarda kontrol OSB grubuna göre daha az otistik regresyon saptanmıştır ancak istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Literatürde otistik regresyonu olanlarda eş tanı oranlarının daha az olduğu ve bu durumun regresif otizmin özel bir OSB alt tipi olmasından kaynaklanabileceği öne sürülmektedir (56). Bu çalışmada otistik regresyon açısından gruplar arasında anlamlı farklılık çıkmamasının, örneklemimizin küçük olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen gruplar arasında geçirilmiş herhangi bir hastalık durumu, epileptik nöbet, fiziksel travma, cerrahi operasyon geçirme durumu arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Daha önce yapılan başka bir çalışmada iki grup arasında EEG anomalisi ve epilepsi öyküsü açısından fark saptanmamıştır (88). Yazında

bu çalışma dışında PBB komorbiditesi olan OSB tanılı bireylerde medikal öykünün araştırıldığı yayın bulunmamaktadır.

Geçmişteki yayınlarda OSB tanılı çocukların birinci ve ikinci derece akrabalarında yüksek oranlarda BB ve MDB bildirilmiş, ailede affektif bozukluk öyküsü olan çocuklarda affektif bozukluk ve manik davranışlarının bulunduğu rapor edilmiştir (108). Bu bilgilerin etiyolojik olarak BB ile ilişkili olan bir otistik bozukluk alttipinin varlığını desteklediği öne sürülmüştür (8). Bizim çalışmamızda ise PBB komorbiditesi olan OSB grubu ile kontrol OSB grubu arasında birinci ve ikinci derece akrabalarda psikiyatrik hastalık ve duygudurum bozukluğu öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. İstatistiki anlamlılık olmamakla birlikte komorbidite grubunda ailede duygudurum bozukluğu öyküsü hafifçe yüksektir. Kurita'nın çalışmasında ise BB komorbiditesi olan OSB grubu ile kontrol OSB grubu arasında birinci derece akrabalarındaki duygudurum bozukluğu ve gelişimsel bozukluk açısından sorgulanmış, BB komorbiditesinde hafifçe daha fazla olmasına rağmen, istatistiki anlamlı farklılık saptanmamıştır (88). Joshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OSB komorbiditesi olan PBB olgularında, ailesel BB ve diğer psikiyatrik hastalık oranlarının, PBB grubuna benzer ve diğer çalışma gruplarından yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmaya PBB komorbiditesi olmayan OSB grubu dâhil edilmemiştir (89). Bizim çalışmamızda ve benzer şekilde Kurita'nın çalışmasında, çalışma gruplarının ailesel hastalık oranlarının arasında anlamlı farklılık olmaması, her iki çalışma grubunun da OSB olgularından oluşmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca her iki çalışma da kısıtlı örneklem büyüklüğü nedeniyle ailesel yüklülüğü değerlendirmek açısından yetersiz kalmış olabilir.

PBB komorbiditesi olan OSB grubundaki çocukların hepsi en az bir ilaç kullanırken kontrol OSB grubunun %22,5'inin (n=9) ilaç kullanmadığı tespit edildi. Bu durumun PBB eş tanısının OSB'li çocuklarda işlevselliği daha fazla bozarak klinik tabloyu ağırlaştırmasından ve bu grubun daha fazla tedavi arayışı içinde bulunmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

### 5.3. Klinik Özellikler

Araştırmaya dâhil edilen hastalar, çalışma grupları DSM'ye göre OSB alt tanıları açısından eş olacak şekilde seçilmiştir. Böylece gruplar arasında OSB alt tanılarına ve psikometrik özelliklere dayalı oluşabilecek farklılıkların engellenmesi amaçlanmıştır.

PBB komorbiditesi olan OSB grubundaki çocuklar arasında, DEHB olanların oranı kontrol OSB grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. PBB'de özellikle DEHB ve Yıkıcı Davranım Bozuklukları açısından yüksek komorbidite oranları çeşitli araştırmalarda bildirilmiştir (141). Wozniak ve arkadaşlarının çalışmalarında DEHB oranları sırasıyla; YGB+mani grubu %93, mani grubu %90, YGB grubu %74 olarak saptanmıştır (8). Weissman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada DEHB oranları komorbidite grubunda %74, BB grupta %79, OSB grubunda %35 olarak belirlenmiştir (90). Çalışmamızda PBB komorbiditesi olan OSB grubunda DEHB oranlarının OSB grubuna göre daha yüksek bulunması yazın ile uyumlu bir bulgudur.

Diğer eş tanıları açısından iki grup arasında ayrı ayrı anlamlı farklılık saptanmamıştır. Wozniak ve arkadaşlarının çalışmasında YGB+mani grubundaki çocuklarda YGB grubundaki çocuklara oranla daha yüksek oranda MDB, anksiyete bozukluğu, davranım bozukluğu, KOKGB, psikoz saptanmıştır. Bu bozuklukların mani grubundaki oranları YGB+mani grubuna benzer bulunmuştur. (8). Weismann ve arkadaşlarının çalışmalarında OSB+BB grubu OSB grubuna oranla daha fazla davranım bozukluğu, depresyon, OKB tanıları almıştır. (90). Bizim çalışmamızda, MDB geçirmek kontrol grubu için bir dışlama kriteri olduğu için; MDB oranları değerlendirilememiştir. Davranım bozukluğu oranları komorbidite grubunda hafifçe yüksek olmakla birlikte, muhtemelen örneklem kısıtlılığına bağlı az sayıda hastada saptandığı için anlamlı farklılık oluşmamıştır. Anksiyete bozuklukları sıklığı açısından, yazındaki diğer çalışmaların aksine, iki grup arasında farklılık tespit edilmemiştir. Ayrıca anksiyete bozukluğu oranları yazındaki çalışmalardan oldukça düşüktür. Bu durum, diğer psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi düşük işlevli, sözel becerisi kısıtlı olan bireylerde kaygının değerlendirilmesinin zor olmasından kaynaklanmış olabilir. Her iki çalışma grubumuzda OKB oranları %25 bulunmuştur. OKB oranının komorbidite grubunda anlamlı yüksek bulunduğu Weissman ve arkadaşlarının

alışmasında, katılımcıların tümü yüksek işlevselliğe sahip OSB'lilerden oluşmaktadır. Bu çalışmada OKB oranları komorbidite grubunda %74, OSB grubunda %40 saptanmıştır. Çalışmalar arası farklılıklar, örneklere ilişkin farklılıklardan köken alıyor gibi görünmektedir. Çalışma gruplarımız içinde panik bozukluk, yeme bozukluğu, alkol kötüye kullanımı, madde kötüye kullanımı eş tanısı saptanmamıştır. Bu durum örneklemimizin gelişimsel özelliklerinden ve yaşlarının küçük olmasından kaynaklanıyor olabilir.

## 5.4. Ölçek Skorları

### 5.4.1.ÇDDÖ

Literatürü gözden geçirdiğimizde PBB komorbiditesi olan OSB tanılı çocuklar ile yapılan klinik araştırmalardan ilkinde, Wozniak ve arkadaşlarının çalışmasında, YGB+mani, YGB, mani, DEHB ve sağlıklı kontrol grubu çalışma grupları olarak belirlenmiştir. ÇDDÖ alt ölçeklerinde YGB+mani grubunun en yüksek skorlara, YGB grubunda en düşük skorlara sahip olduğu, her üç psikopatolojik grubun psikiyatrik kontrollerden yüksek skorlar aldığı tespit edilmiştir. YGB+mani grubu içe dönüklük alt ölçeğinde YGB ve mani gruplarından anlamlı olarak daha kötü skorlara sahip bulunmuştur. YGB+mani ve mani grupları, somatizasyon, anksiyete/depresyon, kurallara karşı gelme ve saldırgan davranışlar alt ölçeklerinde YGB grubundan daha kötü sonuçlar göstermişlerdir. Sosyal problemler, düşünce problemleri ve dikkat problemleri alt ölçeklerinde üç psikopatolojik grup arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (8).

Joshi ve arkadaşlarının çalışmasında PBB+OSB tanılı katılımcıların somatik yakınmalar dışında tüm ÇDDÖ alt ölçeklerinde PBB grubundan anlamlı olarak daha çok bozulma gösteren sonuçlara sahip oldukları bulunmuştur. Her iki PBB grubu tüm ÇDDÖ klinik alt ölçeklerinde DEHB ve sağlıklı kontrollere göre daha çok bozulma gösteren skorlar elde etmişlerdir (89).

Weissman ve Bates'in klinik özellikler ve nörokognitif işlevleri OSB+BB, BB, OSB ve sağlıklı kontroller arasında karşılaştırdıkları çalışmalarında ise komorbidite ve BB gruplarında OSB grubuna göre saldırgan davranışlar ve kurallara karşı gelme alt ölçeklerinde daha çok bozulma tespit edilmiştir. Ek olarak her üç klinik grup tüm dışa yönelim alt ölçeklerinde normal kontrol grubuna oranla daha fazla bozulma göstermiştir. İçe yönelim alt ölçeklerine bakıldığında anksiyete/depresyon alt ölçeğinde komorbidite ve BB grupları OSB grubuna oranla daha çok bozulma göstermişler. İçe çekilme ve somatizasyon alt ölçeklerinde gruplar arası farklılık saptanmamıştır (90).

Bu çalışmada ise incelenen OSB+PBB grubunda çocuk davranış değerlendirme ölçeği (ÇDDÖ) alt kategorilerinden düşünce sorunları, kurallara karşı gelme, saldırgan davranışlar ve dışa yönelim skorları PBB komorbiditesi olmayanlara göre anlamlı

olarak yüksek bulunmuştur. PBB komorbiditesi olan ve olmayanlar ÇDDÖ alt kategorilerinden anksiyete-depresyon, sosyal içe dönüklük-depresyon, somatik yakınmalar, sosyal sorunlar, dikkat ve içe yönelim skorları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Kurallara karşı gelme, saldırgan davranışlar ve dışa yönelim skorlarının yüksek bulunması literatür ile uyumlu bir bilgidir. Anksiyete/depresyon, sosyal içe dönüklük depresyon, somatik yakınmalar gibi içe yönelim kategorisindeki alt ölçeklerde farklılık olmaması, örneklemimizin büyük bir çoğunluğunun düşük işlevli hastalardan oluşmasından, dolayısıyla bu hastaların içsel deneyimlerini ebeveynlerine yeterince aktaramıyor olmalarından kaynaklanıyor olabilir. Dikkat ve sosyal sorunlar alt ölçeklerinde iki grup arasında farklılık olamaması ise katılımcıların normal gelişim göstermeyen bireylerden oluşmasından kaynaklanıyor olabilir.

ÇDDÖ'nün dikkat sorunları, saldırgan davranışlar, anksiyete/depresyon alt ölçeklerinin PBB tanısı için spesifik olabileceği öne sürülmüştür (129; 74). Bizim çalışmamızda gruplar arasında ÇDDÖ-PBB profili karşılaştırıldığında PBB komorbiditesi olan grupta anlamlı olarak yüksek skorlar bulunmuştur. Diler ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı bir çalışmada olası mani ve mani tanılı çocuklar normal kontroller ile karşılaştırılmış, olası mani ve mani olan çocuklar tüm ÇDDÖ alt ölçeklerinde ve ÇDDÖ-PBB profilinde daha yüksek skorlara ulaştıkları görülmüştür (142). Bir metaanalizde DEHB ve PBB tanılı çocuklar karşılaştırılmış, PBB'lilerde ÇDDÖ-PBB profili daha yüksek bulunmuştur (74). Bizim çalışmamızda ÇDDÖ-PBB profilinin, farklı gelişimsel özellikleri olan bireylerde de PBB'yi belirleyebileceğini göstermiştir.

#### **5.4.2. YMDÖ-ABF**

5-17 yaş arasında BB olan çocuklar ile yapılan bir çalışmada ÇDDÖ'nün de dâhil olduğu 6 tarama ölçeği karşılaştırılmış, YMDÖ-ABF 11 yaş altı çocuklarda en güçlü bipolarite belirleyicisi, 11-17 yaş arasında ÇDDÖ'den daha güçlü bir değerlendirme aracı olduğu tespit edilmiştir (143). Bizim çalışmamızda PBB eş tanısı olan OSB grubunun YMDÖ-ABF puanları, OSB grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. YMDÖ-ABF mani semptomlarını değerlendiren bir ölçek olduğu için bu beklenen bir sonuçtur. Yazında PBB eştanısı olan ve olmayan OSB tanılı

bireyleri YMDÖ-ABF kullanarak karşılaştıran başka bir çalışma bulunmamaktadır. PBB tanılı çocuklarda ikinci kuşak antipsikotiklere yanıtı araştıran bir çalışmada katılımcıların %15'inin OSB tanısı aldığı belirlenmiştir. Bu çalışma başlangıç YMDÖ-ABF değerleri, OSB eştanısı olan PBB tanılı bireylerde, olmayan katılımcılara oranla daha yüksek bulunmuş, bu bulgu komorbidite durumunda artmış işlevsellikte bozulma ile ilişkilendirilmiştir (119).

### 5.4.3.ODKL

PBB komorbiditesi olan OSB tanılı çocuklarda ODKL epizod dönemine göre ve ötimi dönemlerine göre olmak üzere iki kere doldurulmuştur. Epizod dönemlerinde ODKL alt kategorilerinden ilişki kurma, beden nesne kullanımı, sosyal öz bakım ve total ODKL skorlarının, ötimi dönemlerine oranla anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Epizod ve ötimi dönemleri arasında duyuşal ve dil becerileri skorları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. PBB komorbiditesi olan OSB tanılı çocukların ötimi dönemlerine göre ebeveynleri tarafından doldurulan duyuşal, ilişki kurma, beden nesne kullanımı, dil becerileri, sosyal öz bakım ve total ODKL skorları ile kontrol OSB grubunun ODKL skorları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yazında PBB komorbiditesi olan OSB'li bireylerde ODKL kullanılarak yapılan bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Kurita ve arkadaşlarının çalışmasında otistik özellikler Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği-Tokyo Versiyonu kullanılarak gözden geçirilmiş, ölçek uygulandığı dönemlerde katılımcıların manik veya depresif olmamasına dikkat edilmiştir. BB komorbiditesi olan grupta nonverbal iletişim becerilerinde istatistiki olarak anlamlı bozulma tespit edilmiştir. İnsanlarla ilişki kurma, işitsel yanıt verebilirlik ve total puanlarda iki grup arasında farklılık saptanmamış (88). Wozniak ve arkadaşlarının çalışmasında ise YGB belirtileri DSM-III-R temel alınarak oluşturulan bir liste ile sorgulanmış; PBB komorbiditesi olan ve olmayan YGB tanılı çocuklar arasında YGB özellikleri açısından farklılık saptanmamıştır (8).

#### 5.4.4.SDKL

PBB komorbiditesi olan OSB tanılı çocuklarda SDKL de ODKL gibi epizod dönemine göre ve ötimi dönemlerine göre olmak üzere iki kere doldurulmuştur. Epizod dönemlerine göre ebeveynlerin doldurduğu SDKL formlarında aşırı hareketlilik, atalet, yineleyen davranışlar, zarar veren davranışlar, diğer davranışlar alt ölçeklerinde ve total SDKL skorları, ötimik döneme göre doldurulan formlara oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha çok klinik bozulma gösteriyordu. Araştırmaya dâhil edilen OSB'li çocuklardan PBB komorbiditesi olanların ötimik döneme göre doldurulan SDKL ölçekleri ile kontrol OSB grubunun SDKL ölçekleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yazında PBB komorbiditesi olan OSB tanılı bireylerde SDKL uygulanan başka bir çalışma bulunmamaktadır. Geniş kapsamlı bir örneklem ile (n:1893) SDKL'nin OSB tanılı çocuklarda geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış, alt ölçeklerden alınan puanlar ÇDDÖ skorları ile korele bulunmuştur. Bu çalışmada OSB şiddeti arttıkça, atalet ve stereotipik davranış alt ölçek puanlarının yükseldiği tespit edilmiştir (144).



### 5.5. Komorbidite Grubunun PBB'ye ait Klinik Özellikleri

İncelenen PBB komorbiditesi olan OSB tanılı çocuklardan %75'i BB-I, %15'i BB-II, %10 ise BB-BTA tanısı almıştır. BB-BTA kapsamında değerlendirilen çocuklardan birinin epizodik seyir göstermediği tespit edilmiştir. BB-BTA tanısı alan diğer üç hastanın epizodlarının, hipomani tanısı için gerekli olan 4 günden daha kısa süreli olduğu, belirlenmiştir. Wozniak ve arkadaşlarının çalışmasında sadece mani kriterlerini karşılayanlar, benzer şekilde Joshi ve arkadaşlarının çalışmasına ise sadece BB-I tanılı olgular alınmıştır (8; 89). Kurita ve arkadaşlarının çalışmasına bakıldığında, komorbiditesi olan 23 olgudan, 8'i BB-I, 2'si BB-II, 13'ü BB-BTA olduğu görülmektedir (88). Örneğimizde BB-I sıklığının diğer BB tanılarından daha sık olması OSB'li çocuklarda BB tanısı koymaya dair güçlüklerden; manide işlevsellik kaybının daha fazla olması nedeniyle hipomaniye göre daha kolay tanınmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmaya katılan PBB komorbiditesi olan OSB tanılı çocuklardan sadece iki tanesinin hastaneye yatmış olduğu tespit edilmiştir. Joshi ve arkadaşlarının çalışmasında BB-I+OSB grubunda %50'ye yakın, BB-I grubundan daha yüksek hastaneye yatış oranları bulunmuştur (89). Yazında PBB-OSB eştanısı durumunda hastaneye yatış oranlarının belirtildiği başka çalışma bulunmamaktadır. Normal gelişim gösteren PBB tanılı çocuklarda hastaneye yatış oranları BB-I'de %66, BB-II'de %53, BB-BTA'da %29 olarak bildirilmiştir (141). Bizim çalışmamızda her üç BB grubu da bulunmaktadır. Ayrıca örneğimizdeki çocuklar, değişime direnç gösteren, rutinlerine bağlı, yabancı ortamda yatılı olarak kalmayı tolere etmesi güç olan bireyler oldukları için, epizod dönemlerinde klinisyenler ayaktan tedavi etmeyi daha uygun bulmuş olabilir.

İncelenen PBB komorbiditesi olan çocukların ortalama epizod süresi 66 gün olarak hesaplanmıştır. PBB komorbiditesi olan OSB'li bireyler ile yapılan çalışmaların hiç birinde epizod süresi ile ilgili net bilgi verilmemiştir. Wozniak ve arkadaşlarının çalışmasında YGB komorbiditesi olan ve olmayan PBB gruplarında, maninin epizodik olmaktan çok kronik gidişat gösterdiği vurgulanmıştır (8). Joshi ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde yüksek oranda kronik gidişat tespit edilmiştir (89). COBY çalışmasında katılımcıların manik epizodlarının sendromal olarak ortalama 0,9 hafta, eşik altı belirtilerin ise ortalama 14,1 hafta devam ettiği belirtilmiştir (145). Bizim

çalışmamızda incelenen çocuklarda koruyucu sağaltım öncesi %41’inde epizodlar arası tam düzelme olmazken, %20,5’inde kronik gidiş gözlenmiştir. Koruyucu sağaltım sonrası kronik gidiş oranı %9,1’e düşerken, epizodlar arası şikâyetlerin devam etme oranı %27,3 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda kronik gidiş kriteri iki yıldan uzun süre olarak belirlenmiştir. Joshi ve arkadaşlarının çalışmasında ise BB-I+OSB olan grupta kronik gidiş oranı %74, BB-I grubunda %77 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada kronik gidiş kriteri bir yıldan uzun süre olarak belirlenmiştir (89). Wozniak ve arkadaşlarının çalışmasında YGB+mani olan grupta kronik gidiş %62, mani grubunda %81 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada gidişat eğer sadece tek mani epizodu belirtiliyorsa kronik, birden fazla epizod tariflenirse epizodik olarak kabul edilmiştir (8). Bizim çalışmamızda PBB komorbiditesi olan OSB tanılı çocuklarda kronik gidiş oranları daha düşük bulunmuş, manik belirtilerin kronik gidişten ziyade epizodik şekilde görüldüğü, ortalama epizod süresini 66 gün olduğu saptanmıştır. Çalışmamız PBB komorbiditesi olan OSB olgularında epizod örüntülerinin daha ayrıntılı sorgulanmasının tanı ve tedavide önemli olduğu ile ilgili ipucu sunmaktadır.

Epizod örüntülerine bakıldığında PBB komorbiditesi olan OSB’li çocukların %56,4’ünün sadece manik epizodlar geçirdiği tespit edilmiştir. Kurita ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde 23 olgunun 4’ünde geçirilmiş MDB öyküsü var iken, 19 olgunun mani/hipomani epizodları ile seyrettiği belirlenmiştir (88). Lainhart ve Folstein’in 17 olguyu içeren gözden geçirmelerinde 4 olgu sadece mani epizodu, 8 olgu sadece depresyon epizodu, 5 olguda ise mani ve depresyon epizodları yaşadıkları belirlenmiştir (91). Wozniak ve arkadaşlarının çalışmasında ise YGB+mani grubundaki çocukların hiç birinde depresyon ve mani şeklinde bifazik gidiş gözlenmemiş, %64’ünde MDB semptomların eşlik ettiği mani, %36’sında manik semptomların eşlik ettiği MDB saptanmıştır (8). Bizim çalışmamız kapsamında değerlendirilen çocukların 4’ünde karma epizod olduğu tespit edilmiştir, koruyucu sağaltım sonrası çocukların hiç birisi karma epizod geçirmemiştir. Kuritanın çalışmasında değerlendirilen olguların hiç birisinde karma epizod saptanmamıştır (88). Normal gelişim gösteren PBB tanılı çocuklarda yapılan çalışmalarda karma epizod oranları %20-85 arasında değişmektedir (146; 147; 148; 149). Bu çalışmada PBB komorbiditesi olan OSB tanılı çocuklarda, literatürle uyumlu olarak manik epizod geçirme oranı yüksek bulunmuş, karma epizod oranı %10,3 olarak belirlenmiş olup, normal gelişim gösteren PBB tanılı çocuklardaki

kadar yüksek oranda görülme de, bu çocuklarda klinisyenlerin karma epizodu da dikkatli biçimde sorgulaması gerektiğine vurgu yapılmıştır.

İncelenen çocuklardan hiç birinde psikotik özellik tespit edilmemiştir. Wozniak ve arkadaşlarının çalışmasında YGB+mani grubunda psikoz %31, mani grubunda %21, YGB grubunda %6 oranında saptanmıştır (8). Joshi ve arkadaşlarının çalışmasında PBB+OSB ve PBB grubunda DEHB ve kontrol gruplarına göre daha yüksek oranda psikoz tespit edilmiş, iki grup arasında psikoz açısından istatistiki anlamlı farklılık bulunamamıştır (89). Kurita ve arkadaşlarının mental retarde hastalardan oluşan örneklemi ile yaptıkları çalışmalarında, 23 YGB+BB olgusunun hiç birinde psikotik özellik görülmemiştir (88). Bizim çalışmamıza katılan çocukların da çoğunluğunun zeka geriliği olduğu düşünüldüğünde, zeka geriliği olan olgularda özellikle duygudurum bozukluğu gibi başka semptomlar ile seyreden durumlarda, psikotik özelliklerin tanınmasına ilişkin sorunlar olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

PBB komorbiditesi olan OSB tanılı çocukların sadece bir tanesinde olumsuz yaşam olayı belirlenmiştir. Kurita ve arkadaşlarının çalışmasına katılan 23 olgudan hiç birisinde olumsuz yaşam olayı bildirilmemiştir (88). Normal gelişim gösteren çocuklarda travmatik yaşam olaylarının etkisinin araştırıldığı uzunlamasına bir çalışmada, maninin travmaya reaksiyon olmadığı ancak yaşanacak travmalar için risk faktörü olduğu sonucuna ulaşılmıştır (150).

Araştırma kapsamında değerlendirilen çocuklardan sadece biri, iki kez atlayarak intihar girişiminde bulunmuştur. Bu çocuk dışında intihar düşüncesi veya girişimi saptanmamıştır. Koruyucu sağaltım sonrası çalışmaya katılan çocukların hiç birinde intihar düşüncesi veya girişimi tespit edilmemiştir. Weissman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada intihar düşüncesi PBB grubunda komorbidite grubundan yüksek bulunmuş, her iki grupta OSB ve sağlıklı kontrollerden yüksek, OSB grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında farklılık tespit edilmemiştir (90). Lainhart ve Folstein'in yayınlanan vaka raporlarını gözden geçirdikleri çalışmada, sadece iki hastada intihar düşüncesi saptanmıştır (91). PBB eş tanısı olmayan 233 YGB tanılı 3-19 yaş arası bireyin, 12 ay boyunca izlendiği bir çalışmada, %20 oranında suicidal düşünce tespit edilmiştir. Bu çalışmada, KOKGB, MDB ve PTSB eş tanıları olanlarda daha fazla, otistik bozukluk ve mental retardasyonu olan çocuklarda daha az intihar düşüncesi

saptanmıştır (151). Buna karşın daha geniş kapsamlı bir çalışmada, 16 yaşından küçük 791 OSB tanılı çocuk, Pediatrik Davranış Ölçeği ile değerlendirilmiş; %10,9'unda intihar düşüncesi, %%7,2'sinde intihar girişimi tespit edilmiştir. Depresyon, davranış problemleri, akran zorbalığı, 9 yaşından büyük olmak intihar riskini artırırken, IQ, otizm şiddeti, ADHD semptomları, anksiyete, psikotik özellikler, yeme-uyku bozuklukları, somatik yakınmalar etkisiz bulunmuştur (152). OSB tanılı bireylerde intihar riskini araştıran yayınları gözden geçiren bir çalışmada intihar düşüncesi ve girişiminin sıklıkla yüksek işlevselliğe sahip bireylerde görüldüğü öne sürülmüştür (153). Çalışmamıza katılan olguların genellikle manik epizodlar geçirmesi, yaş ortalamamızın küçük olması nedeniyle intihar düşüncesi ve girişimi oranları düşük bulunmuş olabilir. Ayrıca çalışmamıza katılan çocukların duygularını ve düşüncelerini ifade etmekteki güçlükleri, intihar düşüncesini doğru biçimde değerlendirmeyi engellemiş olabilir.

İncelenen PBB komorbiditesi olan çocukların sadece ikisinde hızlı döngülülük saptanmıştır. Bu çocuklardan biri koruyucu sağaltım öncesi dönemde hızlı döngülü tanımlaması için gereken sayıda epizod geçirmediği için, koruyucu sağaltım başladıktan sonra hızlı döngülü olarak tanımlanmıştır. Kurita ve arkadaşlarının çalışmasında 23 BB eş tanısı olan YGB olgusundan 4'ünde hızlı döngülülük saptanırken (88), 26 mental retarde BB olgusu ile yapılan başka bir çalışmada hızlı döngülülük oranı %53,8 olarak belirlenmiştir (154). Normal gelişim gösteren bireylerde değişik çalışmalarda %7-50 arasında farklı oranlar bildirilmiştir (147; 148). Çalışmalar arası farklılıklar, katılımcıların yaşları, gelişimsel özellikleri, değerlendirme araçlarındaki çeşitliliklerden kaynaklanıyor olabilir.

PBB komorbiditesi olan OSB tanılı çocukların yarısından fazlasında ilaç kullanımı esnasında manik/hipomanik kayma gözlenmiştir. Bu çocukların büyük bir çoğunluğu stimulan ve atomoksetin, bir kısmı da SSRI ilaçlar kullandığı sırada manik/hipomanik kayma olduğu saptanmıştır. Yazında OSB'li bireylerde ilaçlara bağlı hipomanik/manik kayma ile ilgili kontrollü çalışmaya ulaşılamamıştır. Güncel bir metaanaliz çalışmasında antidepresan ile indüklenen manik kaymanın çocuklarda erişkinlere oranla nerdeyse üç kat fazla olduğu öne sürülmüştür (155). FDA'ın gözden geçirmesinde DEHB tedavisi alan olguların %33-58'inde stimulan tedavilere bağlı

“istenmeyen psikiyatrik durumlar”, 400’de bir oranında ise mani ve psikoz benzeri ciddi durumlar ile karşılaştığı rapor edilmiştir (156). Henderson ve Hartman’ın yaptığı çalışmada atomoksetin kullanan 153 olgudan 51’inde (%33) aşırı irritabilite, agresyon, hipomani ve mani bildirilmiştir. Bu çalışmada duygudurum değişiklikleri bildirilen 51 olgunun hepsinde kişisel ya da ailesel bipolar hastalık öyküsü tespit edilmiştir (157). Bizim çalışmamıza katılan çocuklar OSB spektrumunda olmaları nedeniyle ile PBB’ye normal gelişim gösteren çocuklardan daha yatkın oldukları (7) göz önünde bulundurulduğunda, ilaçlara bağlı yüksek oranda manik/hipomanik kayma görülmesi beklenebilecek bir sonuçtur. Şizofreni ve BB hastalarının retrospektif kayıtlarını inceleyen çalışmalarda, yüksek oranda stimulan kullanımı ve stimulan tedavisine bağlı davranışsal yan etkiler olduğu ortaya konmuştur (158; 159). BB hastalarında stimulan kullanım öyküsünün daha erken yaşta başlangıç (160), hastaneye yatış süresince daha şiddetli gidişat ile ilişkili olduğu (161) öne sürülmüştür. Buna karşın DEHB tanılı 81 çocuk ile yapılan 6 yıllık izlem çalışmasında PBB tanısı alma riski %28 olarak belirlenmiş. Aynı çalışmada temel değerlendirmedeki işlevsellik düzeyleri, babanın yineleyici MDB tanısına sahip olması ve daha az stimulan kullanımı PBB’ye dönüşme riskini arttıran faktörler olarak tanımlanmıştır (162).

Çalışmaya katılan çocuklardan koruyucu sağaltım alan 27 kişiden 14’ü koruyucu sağaltım altında iken epizod geçirmemiştir. Koruyucu sağaltım alan 27 kişinin 24’ü valproik asit tedavisi aldığı, hiçbirinin lityum tedavisi kullanmadığı belirlenmiştir. Bu durumun ana sebebinin örneklemimizin yaş ortalamasının küçük olması ve lityumun 12 yaş altı çocuklarda kullanılamaması olduğu düşünülmüştür. Ayrıca lityumun olası yan etkileri, düşük güvenlik aralığı ile sık kan düzey takibi gerektirmesi gibi sebeplerle OSB tanılı bireylerde kullanımının zor olması tercih edilmemesine neden olmuş olabilir. Koruyucu sağaltım alan ve epizodik seyir gösteren 26 çocuğun koruyucu sağaltım öncesi ve sonrası özellikleri karşılaştırıldığında toplam epizod sayısı, mani epizodu sayısı, ortalama epizod süreleri ve epizod sıklığı açısından koruyucu sağaltım sonrası istatistiki olarak anlamlı düzelme tespit edilmiştir. Yazında PBB komorbiditesi olan OSB tanılı bireylerde duygudurum düzenleyicilerin etkinliğine dair kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Hollander ve arkadaşlarının yaptığı açık etiketli bir çalışmada 5-40 yaş arası duygudurum oynamaları ve agresyonu olan OSB tanılı 14 bireyden 10’unun tedaviye yanıt verdiği bildirilmiştir. Ancak bu çalışma akut

manik olguları içeren bir çalışma değildir (118). OSB komorbiditesi olan ve olmayan PBB tanıli bireylerde ikinci kuşak antipsikotikler ile monoterapinin etkinliğini karşılaştıran 8 haftalık bir çalışmada komorbidite grubunda %65, PBB grubunda %69 düzelme saptanmış, iki grup arasında tedaviye yanıt açısından istatistiki farklılık tespit edilmemiştir. Normal gelişim gösteren PBB tanıli ergenlerin uzun dönem izlendikleri geniş kapsamlı COBY çalışmasında %81,4 oranında iyileşme saptanmış, iyileşme saptananların %62,5'unda rekkürens olmuştur (145). Açık etiketli bir çalışmada valproatin, 7-19 yaş arası 40 çocuk ve ergende kullanımı ile olguların 22'sinde manik belirtilerde düzelme gösterilmiştir (163).

PBB komorbiditesi olan OSB tanıli çocukların %23,1'inde mevsimsellik gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada 23 mental retardasyonu olan OSB'li birey, 29 ay boyunca izlenmiş, sorunlu davranışlarda belirgin mevsimsel artışlar görülmüştür. Bu sorunlu davranışların sıklığının en çok Nisan ve Kasım aylarlarında arttığı rapor edilmiştir (164). Hayashi, yayınladığı vaka raporunda zekâ geriliği ve otistik bozukluğu olan 15 yaşında bir erkek çocuktan bahsetmiş; mevsimsel özellik gösteren gecikmiş uyku başlangıcı ve aralıklı uyanma şeklinde uyku bozukluğu, ağlama, hiperaktivite, gerginlik, eşya fırlatma gibi davranım sorunlarını tanımlamıştır (165). Kurita ve Nakayasu, 16 yaşından itibaren her sonbahar epizodları olan, 20 yaşında zekâ geriliği olan otistik bozukluk olgusu sunmuşlar, bu olgunun valproik asit tedavisinden fayda gördüğünü öne sürmüşlerdir (166). Mevsimsel affektif bozukluklar hakkında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda Amerikalıların yaklaşık %5'ini etkilediği, kuzey bölgelere gidildikçe oranların arttığı tespit edilmiştir (167). Çocuk ve ergenlerde yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, 6-18 yaş arası, 1226 birey, ÇDDÖ ve gençlerde öz bildirim ölçeği ile değerlendirilmiştir. 6-15 yaş arası olan grupta mevsimsel olarak depresif yakınmalarda farklılık saptanmazken, 16-18 yaş arasındaki ergenlerde sonbahar kış döneminde depresif yakınmaların şiddetinde belirgin artış tespit edilmiştir (168). Mevsimsel affektif bozuklukların etyolojisine baktığımızda, sirkadiyen faz gecikmesi veya kayması öne çıkmaktadır. Işığa karşı retinal duyarlılık, nörotransmitter disfonksiyonları, sirkadiyen ritmi etkileyen genetik varyasyonlar, serotonin seviyeleri ek mekanizmalar arasında sayılmaktadır (169). Sirkadiyen ritm ve melatonin ile ilişkili sorunlarının OSB'li bireylerde sık olduğu göz önünde bulundurulduğunda örneğimizde mevsimsel özelliklerin sık görülmesi beklenen bir sonuç olabilir.

Beklenen bir sonuç olarak tanımlanmasına karşın, çalışmamızda PBB komorbiditesi olan OSB olgularında mevsimsellik oranının %23,1 bulunmuş, bu anlamda literatüre bu alanda yeni bir bilgi sunulmuştur. PBB komorbiditesi olan OSB olgularında affektif bozukluğun yüksek oranda mevsimsel olarak görülebileceği bilgisi ışığında, klinisyenlerin OSB tanılı çocuklarda mevsimsel olarak PBB gelişim riski açısından dikkatli olmaları, koruyucu ve tedavi edici yaklaşımlar için yakından takip etmeleri önerilmektedir.

Düşük işlevselliği olan, nonverbal bireylerde sıklıkla psikopatoloji genel popülasyondan farklı ifade edilebilmektedir (170). OSB tanılı bireylerde duygudurum bozuklukları eştanısı olduğu durumlarda duygudurum bozukluğu semptomları, OSB'nin çekirdek semptomları ile maskelenebilmektedir. Bu nedenle bu çalışmada PBB komorbiditesi olan OSB'li çocuklarda PBB kliniğine ait çok görülen semptomların tanımlanması amaçlanmıştır. DSM-5 mani semptomları ve yazında sık görüldüğü öne sürülen semptomlar son epizodları temel alınarak sorgulanmıştır. Komorbidite grubundaki çocukların hepsinde irritabilite ve ajitasyon saptanırken, dikkat dağınıklığı, riskli davranışlar, uyku miktarında azalma ve konuşma artışı sırasıyla sık görülen semptomlar olmuşlardır.

OSB'li çocuklarda manik semptomları araştıran çalışmalardan ilki olan Wozniak ve arkadaşlarının çalışmasında YGB eştanısı olan ve olmayan PBB tanılı katılımcılar arasında manik semptom dağılımı açısından farklılık saptanmamıştır. Her iki grupta şiddetli irritabilite en sık görülen duygudurum ve gidiş daha çok kronik olarak bildirilmiştir. Ek olarak her iki grupta majör depresyon manik semptomlar ile karma görünümde, mani grubunun sadece %8'inde depresyon ve mani şeklinde bifazik gidiş mevcutken, YGB eş tanısı olanların hiç birinde bifazik gidiş tespit edilmemiştir. Manik semptomlardan enerji artışı, grandiyozite, basınçlı konuşma oranları her iki grupta benzerken, uyku ihtiyacında azalma, cinselliğe ilgide artış, zayıf yargılama, düşünce uçuşması komorbid grupta biraz daha yaygın, distraktibilite ise normal gelişim gösteren PBB'li katılımcılarda biraz daha yaygın olarak bulunmuştur. Ancak bu farklılıklar ile ilgili istatistiki olarak anlamlılık saptanmamıştır (8).

Joshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise OSB komorbiditesi olan ve olmayan PBB tanılı çocukların manik semptom profilleri grandiyozite dışında benzer

olduğu tespit edilmiştir. Grandiyozite OSB komorbiditesi olan grupta %80-90 arasında bulunurken, OSB komorbiditesi olmayan PBB olgularında %60-70 arasında saptanmıştır. Grandiyozitenin OSB tanılı bireylerde maninin kardinal semptomu olabileceği öne sürölmüştür (89). Bu çalışmada komorbidite grubundaki çocukların hepsinin yüksek işlevselliğe sahip OSB'liler olduğu, bu çocuklarda grandiyozitenin OSB'ye ait özelliklerinden kaynaklanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Araştırma kapsamında incelenen PBB komorbiditesi olan çocukların hepsinde irritabilite ve psikomotor ajitasyon tespit edilmiştir. Kurita ve arkadaşlarının çalışmasında, BB eş tanısı olan OSB'li 23 katılımcının 21'inde psikomotor ajitasyon saptanmıştır (88). Normal gelişim gösteren PBB tanılı çocuklar ile yapılan çalışmalar incelendiğinde %77-97,7 arasında irritabilite oranları görölmektedir (146; 147; 171; 148; 172). YMDÖ ile yapılan çalışmaların gözden geçirildiği bir yayında BB tanısı alan gençlerde öfke kontrolünün baskın semptom olduğu bildirilmiştir (173).

Çalışmaya katılan PBB komorbiditesi olan çocukların %92,5'inde dikkat dağınıklığı olduğu saptanmıştır. Kurita ve arkadaşlarının çalışmasında, distraktibilite en sık karşılaşılan semptom olup, komorbidite grubundaki katılımcıların hepsinde tespit edilmiştir (88). Normal gelişim gösteren PBB tanılı çocuklarla yapılan çalışmalara bakıldığında distraktibilite oranı, %72,2-%93 arasında değişmektedir (147; 171; 172).

Uyku ihtiyacında azalma örnekleminizde %90 oranında saptanmıştır. Kurita ve arkadaşlarının çalışmasında, benzer şekilde, 23 olgunun 20'sinde (%86) uyku miktarında azalma tespit edilmiştir (88). Lainhart ve Folstein, yazındaki duygudurum bozukluğu eş tanısı olan otistik bireylerden bahsedilen vaka raporlarını gözden geçirdikleri çalışmalarında, 17 hastanın 15'inde uyku bozukluğu tespit etmişlerdir. Yazarlar, bu durumun vejetatif semptomların otistik bireylerde en kolay gözlenebilir semptom olmasından kaynaklanıyor olabileceğini ileri sürmüşlerdir (91). Normal gelişim gösteren çocuklar ile yapılan çalışmalar bakıldığında uyku ihtiyacında azalma semptomunun %43-95,1 arasında değişen oranlarda bildirildiği görölmektedir (65; 171; 148; 172)

Çalışmamıza katılan PBB komorbiditesi olan çocukların %82,5'inde konuşma miktarında artış/basınçlı konuşma olduğu belirlenmiştir. Non-verbal çocuklarda görölen bağırma artışı yakınması da konuşma miktarında artış olarak kabul edilmiştir. Kurita ve



arkadaşlarının çalışmasında, her zamankinden daha konuşkan olma (ya da daha fazla ses çıkarma), 23 olgunun 18'inde (%78) saptanmıştır (88). Normal gelişim gösteren PBB tanılı çocuklarda yapılan çalışmalarda konuşma artışı/basınçlı konuşma %68,3-96,5 arasında değişen oranlarda tespit edilmiştir (65; 147; 171; 148; 172)

Çalışmamızda benlik saygısında artma semptomu 15 hastada (%37,5 oranında) bulunmuştur. Joshi ve arkadaşlarının çalışmasında, grandiyozitenin OSB komorbiditesi olan PBB tanılı çocuklarda, OSB komorbiditesi olmayan PBB tanılı çocuklara oranla daha sık görüldüğü bildirilmiştir (89). Lainhart ve Folstein'in gözden geçirmelerinde, 17 PBB komorbiditesi olan OSB olgusunun hiç birinde düşük benlik saygısı saptanmamıştır (91). Normal gelişim gösteren PBB tanılı çocuk ve ergenler ile yapılan çalışmalarda ise %61,1-86 arasında değişen oranlarda tespit edilmiştir (65; 147; 171; 172). Bizim çalışmamızda grandiyozitenin daha az görülmesinin sebebi örnekleminin büyük bir bölümünün düşük işlevsellikli hastalardan oluşmasından, bu bireylerin benlik saygısında artma gibi öznel bir durumu normal bireyler gibi hissedemiyor ya da ifade edemiyor olmalarından kaynaklanıyor olabilir.

Araştırma kapsamında değerlendirilen PBB komorbiditesi olan çocuklardan %35'inde düşünce uçuşması semptomu saptanmıştır. Normal gelişim gösteren PBB'li bireylerde düşünce uçuşması %44,4-69 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (65; 147; 171; 172). Bizim çalışmamızda düşünce uçuşmasının daha düşük oranlarda bulunmasında, örneklemindeki çocukların % 7,5'inin hiç sözel iletişim kuramıyor, ayrıca %7,5'inin cümle kuramıyor olmasının etken olabileceği düşünülmüştür.

Normal gelişim gösteren çocuklarla yapılan çalışmaların metaanalizde hiperseksüalitenin PBB'de en az görülen semptom olduğu, olguların %31-45'inde görüldüğü tespit edilmiştir (72). Bizim çalışmamızda benzer şekilde örnekleminin %35'inde saptanmıştır.

PBB komorbiditesi olan OSB'li bireylerin sunulduğu vaka raporlarında sıklıkla bahsedilen epizod dönemlerinde obsesif özelliklerde artış, stereotipilerde artış gibi semptomlar araştırma kapsamında sorgulanmış, stereotipi artışı %62,5, obsesif özelliklerde artış %60 oranında saptanmıştır. Yazında vaka raporları dışında bu özelliklerin tarandığı klinik bir çalışma bulunmamaktadır. Lainhart ve Folstein'in gözden geçirmesinde 17 olgudan 3'ünde "stereotipi gibi otistik özelliklerde artış"

belirlenmiş, ancak ayrıntılandırılmamıştır (91). OSB'li çocuklarda epizodik olarak obsesif özelliklerde artış, klinik uygulamalarda sıklıkla SSRI gibi antiobsesyonel etkinliği olan antidepresan tedavilerinin verilmesine ya da dozlarının yükseltilmesine, dolayısıyla manik semptomların şiddetlenmesine neden olabileceği için önemli bir bilgi olma özelliği taşımaktadır. Bu bilgi ışığında OSB olgularında artan obsesif kompulsif belirtiler olduğunda, PBB komorbiditesinin araştırılması gerektiği literatüre yeni ek bir bilgi olarak sunulmakta, ve klinisyenlerin OSB olan çocuklarda OKB'ye yönelik tedavi başlamadan PBB varlığının sorgulamaları ve bu konuda dikkatli olmaları önerilmektedir.

Yazında normal gelişim gösteren çocuklarda mani semptom dağılımlarını araştıran diğer çalışmaların bulguları Tablo 33'de, normal gelişim gösteren çocukları OSB tanılı çocuklar ile manik semptom dağılımlarını açısından karşılaştıran çalışmaların bulguları Tablo 34'de özetlenmiştir. Bizim çalışmamızda belirlenen manik belirti dağılımları ise Tablo 32'de verilmiştir.

**Tablo 33:** Yazında Normal Gelişim Gösteren Çocuklarda Bildirilen Manik Belirti Dağılımları

<b>Manik Belirtiler (%)</b>	<b>Lewinsohn ve ark. (1995)</b>	<b>Wozniak ve ark. (1995)</b>	<b>Findling ve ark. (2001)</b>	<b>Bhangoo ve ark. (2003)</b>	<b>Faedda ve ark. (2004)</b>	<b>Geller ve ark. (2004)</b>
<b>Öfori/elevasyon</b>	88,9	14	85,6	88	59,8	89,5
<b>İrritabilite</b>	22,2	77	92,2	82	97,6	97,7
<b>Grandiyozite</b>	61,1	-	83,3	68	-	86
<b>Fikir uçuşması</b>	44,4	-	69	47	-	57
<b>Düşüncelerin yarışması</b>	-	-	87,8	74	78	46,5
<b>Azalmış uyku ihtiyacı</b>	61,1	-	72,2	76	95,1	43
<b>Zayıf yargılama</b>	33,3	-	85,6	-	-	89,5
<b>Hiperseksüalite</b>	-	-	32,2	-	34,1	45,3
<b>Basınçlı konuşma</b>	72,2	-	81,1	88	68,3	96,5
<b>Distraktibilite</b>	61,1	-	84,4	88	-	93
<b>Enerji artışı</b>	94,4	-	81,1	85	-	100

**Tablo 34:** Normal Gelişim Gösteren ve OSB Tanılı PBB Hastalarının Manik Belirtiler Açısından Karşılaştıran Çalışmaların Bulguları

<b>Manik Belirtiler (% aralıkları)</b>	<b>OSB+PBB</b> (Wozniak ve ark. 1997)	<b>PBB</b> (Wozniak ve ark. 1997)	<b>OSB+PBB</b> (Joshi ve ark. 2013)	<b>PBB</b> (Joshi ve ark. 2013)
<b>Elevasyon</b>	-	-	30-40	40-50
<b>Öfori</b>	0-10	0-10	-	-
<b>İrritabilite</b>	60-70	60-70	90-100	90-100
<b>Öfori+irritabilite</b>	20-30	10-20	-	-
<b>Grandiyozite</b>	50-60	50-60	80-90	60-70
<b>Uykuda azalma</b>	70-80	40-50	60-70	60-70
<b>Basıncılı konuşma</b>	60-70	60-70	80-90	80-90
<b>Fikir uçuşması/ Düşünce yarışması</b>	70-80	60-70	70-80	80-90
<b>Distraktibilite</b>	70-80	90-100	90-100	90-100
<b>Zayıf yargılama</b>	100	80-90	90-100	90-100
<b>Aktivite artışı</b>	80-90	90	90-100	90-100
<b>Cinsel ilgi artışı</b>	20-30	20-30	-	-
<b>Daha sosyal olma</b>	50-60	30-40	-	-
<b>Psikomotor ajitasyon</b>	-	-	-	-

**Tablo 35:** PBB Komorbiditesi Olan OSB Grubunda DSM-5 Semptomları ve Sık Görülen Bazı Semptomların Dağılımı

	<b>PBB+OSB Grubu (n=40) Sayı (%)</b>
<b>Psikomotor Ajitasyon</b>	40 (100)
<b>İrritabilite</b>	40 (100)
<b>Dikkat Dağınıklığı</b>	37 (92,5)
<b>Riskli Davranışlar</b>	37 (92,5)
<b>Uykuda Azalma</b>	36 (90,0)
<b>Konuşmada Artış</b>	33 (82,5)
<b>Stereotipi Artışı</b>	25 (62,5)
<b>Takıntı Artışı</b>	24 (60,0)
<b>Benlik Saygısında Artma</b>	15 (37,5)
<b>Düşünce Uçuşması</b>	14 (35,0)
<b>Hiperseksüalite</b>	14 (35,0)

## 5.6. Kısıtlılıklar

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamıza normal gelişim gösteren PBB tanılı çocuklardan oluşan bir grup dâhil olsaydı, PBB'ye ait klinik özellikleri kontrollü olarak karşılaştırmak mümkün olabilirdi. Ayrıca hem PBB'nin hem OSB'nin işlevsellikte bozulmaya yönelik etkileri daha iyi belirlenebilirdi.

İkinci olarak çalışmamızın örneklemini OSB alt tanıları ve psikometrik özellikleri farklı çocuklardan oluşmaktadır. Örneklem büyüklüğü kısıtlı olduğu için Otistik Bozukluk, YGB-BTA ve Asperger Sendromu olan hastalar OSB çatısı altında değerlendirildi. İki çalışma grubu da OSB alt tanıları açısından eşlenmiş olsa da özellikle PBB'ye ait klinik özellikler OSB alt tanılarına ve işlevsellik düzeylerine göre ayrı ayrı değerlendirilebilseydi, daha özgül biçimde tanımlanabilirdi.

Çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı katılımcılara psikometrik değerlendirme yapılmamış olmasıdır. Çalışmamızda yer alan çocukların kooperasyon becerileri gözönünde bulundurularak büyük bir çoğunluğunun psikometrik değerlendirmeyi tamamlayamayacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızın dördüncü kısıtlılığı hastaların geçmişe yönelik PBB öykülerinin ailelerden alınmasıdır. Aileler çocuklarının epizod dönemlerini anımsayamamış dolayısı ile yeterince bilgi verememiş olabilir. Bu durumu en az seviyeye indirmek için polikliniğimizde takip edilen çocukların dosyaları ve geçmiş kayıtları incelenmiştir.

Son olarak araştırmamızın bir takip çalışması olmaması kısıtlı yönlerinden birisidir. PBB komorbiditesi olan OSB tanılı çocuklarla yapılacak uzun dönem takip çalışmasının, gidişatı daha net biçimde ortaya koyabileceği söylenebilir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

❖ Çalışmamızda PBB komorbiditesi olan OSB tanılı çocuklarda, PBB komorbiditesi olmayan OSB tanılı çocuklara göre daha sık DEHB eş tanısı bulunmuştur.

❖ Çalışmamızda daha önceki yayınlarda ÇDDÖ-PBB profili olarak belirlenen, saldırgan davranışlar-anksiyete/depresyon-dikkat sorunları alt ölçeklerinin toplam puanları, PBB komorbiditesi olan grupta daha yüksek bulunmuştur.

❖ Çalışmamızda PBB komorbiditesi olan OSB'li çocukların ötimik dönemleri ile PBB komorbiditesi olmayan OSB tanılı bireylerin OSB'ye ait belirtiler açısından farklılık saptanmamıştır.

❖ Çalışmamızda PBB komorbiditesi olan OSB tanılı katılımcıların ötimi dönemleri ile PBB komorbiditesi olmayan OSB'li çocuklar arasında problem davranışlar açısından farklılık tespit edilmemiştir.

❖ Çalışmamıza katılan PBB komorbiditesi olan OSB tanılı çocukların epizod dönemlerinde, ötimik oldukları dönemlere göre otistik özellikler ve sorun davranışlar açısından daha kötü sonuçlara ulaştıkları belirlenmiştir.

❖ Çalışmamıza katılan PBB komorbiditesi olan OSB tanılı çocuklar daha yüksek oranda epizodik özellik gösterdiği, daha çok manik epizodlar geçirdikleri, yüksek oranlarda epizodlar arasında eşik altı belirtilerin devam ettiği, ilaçlar ile manik/hipomanik kayma oranlarının yüksek olduğu görülmüştür.

❖ Çalışmamıza katılan PBB eş tanılı OSB olgularının koruyucu sağaltıma iyi yanıt verdikleri, koruyucu sağaltım sonrası epizodların şiddeti, sayısı ve süresinde azalma görüldüğü saptanmıştır.

❖ PBB-OSB eş tanısı durumlarında mevsimsellik oranının yüksek olduğu belirlenmiştir.

❖ PBB-OSB eş tanısı durumunda, manik epizodlarda psikomotor ajitasyon, irritabilite, dikkat dağınıklığı, riskli davranışlar, uykuda azalma, konuşmada artış baskın semptomlar olarak tanımlanmıştır.

❖ PBB komorbiditesi olan OSB tanılı çocuklarda, grandiyozite ve fikir uçuşması semptomlarının, yazında normal gelişim gösteren çocuklar ile yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında, daha düşük oranlarda bulunduğu belirlenmiştir.

❖ PBB komorbiditesi olan OSB tanılı olguların epizod dönemlerinde obsesif-kompulsif özelliklerde ve stereotipide artışın sık karşılaşılan belirtiler olabileceği ortaya konulmuştur.

Sonuç olarak; bizim çalışmamızda ve önceki çalışmalarda bildirilen PBB komorbiditesi olan OSB tanılı çocukların klinik özelliklerinin daha geniş hasta örneklemeler, daha özgül gruplar ve uzun takip süreleri ile tekrarlanmasına ihtiyaç vardır. Ayrıca her iki hastalığın getirdiği yük ile işlevselliği ileri derecede bozulmuş olan bu çocuklara yapılacak tedaviye yönelik kontrollü çalışmalar ile uygun müdahale seçeneklerinin aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

1. **American Psychiatric Association.** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed.* Arlington, VA : APA Press., 2013.
2. **Mukaddes NM.** *Otizm Spektrum Bozuklukları: Tanı ve Takip.* İstanbul : Nobel Tıp Kitabevleri, 2013.
3. **Mazefksky C, Oswald D, Day T, Eack S, Minshew N, Lainhart J.** ASD, a Psychiatric Disorder, or Both? Psychiatric Diagnoses in Adolescents with High Functioning ASD. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology.* 2012, Vols. 41(4), 516-523.
4. **Leyfer O, Folstein S, Bacalman S, Davis N, Dinh E, Morgan J, Tager-Flusberg H, Lainhart J.** Comorbid Psychiaytric Disorders in Children with Autism: Interview Development and Rates of Disorders. *J Autism Dev Disord.* 2006, Vols. 36:849-861.
5. **Dejong S, Frazier JA.** Bipolar Disorder in Children with Pervasive Developmental Disorders. [book auth.] DelBello MP Geller B. *Bipolar Disorder in Childhood and Early Adolescence.* New York : The Guilford Press, 2003.
6. **Frazier JA, Doyle R, Chiu S, Coyle JT.** Treating a child with Asperger's disorder and comorbid Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry.* 2002, Vols. 159:1, 13-21.
7. **Munuese T, Ono Y, Mutoh K, Shimoda K, Nakatani H, Kikuchi M.** High prevalance of bipolar disorder comorbidity in adolescents and young adults with high-functioning autism spectrum disorder: A preliminary study of 44 outpatients. *Journal of Affective Disorders.* 2008, Vols. 111:170-175.
8. **Wozniak J, Biederman J, Faraone SV, Frazier J, Kim J, Millstein R, Gershon J, Thornell A, Cha K, Snyder JB.** Mania in Children with Pervasive Developmental Disorder Revisited. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997, Vols. 36:11, 1552-1559.
9. **Ghaziuddin M, Weidmer-Mikhail E, Ghaziuddin N.** Comorbidity of Asperger Sydrome; a preliminary report. *J of Intellectual Disability Research.* 1998, Vols. 42:279-283.
10. **De Bruin E, Ferdinand R, Meester S, Nijs PFA, Verheij F.** High Rates of Psychiatric Comorbidity in PDD-NOS. *J Autism Dev Disord.* 2007, Vols. 37:877-886.
11. **Hutton J, Goode S, Murphy M, Couture AL, Rutter M.** New-onset psychiatric disorders in individuals with autism. *Autism.* 2008, Vols. 12(4):373-390.

12. **Hofvander B, Delorme R, Chaste P, Nyden A, Wentz E, Stahlberg O, Herbrecht E, Stopin A, Anckarsater H, Gillberg C, Rastam M, Leboyer M.** Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry*. 2009, Vol. 9:35.
13. **Mukaddes NM, Fateh R.** High Rates of Psychiatric comorbidity in individuals with Asperger's disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2010, Vols. 11(2):486-492.
14. **Lugnegard T, Hallerback MU, Gillberg C.** Psychiatric comorbidity in young adults with clinical diagnosis of Asperger syndrome. *Research in Developmental Disabilities*. 2011, Vols. 32:1910-1917.
15. **Vanucchi G.** Bipolar Disorder in adults with Asperger's Syndrome: A Systematic Review. *Journal of Affective Disorders*. 2014, Vols. 168:151-160.
16. **Kerbershian J, Severud R, Burd L, Larson L.** Peek-a-boo fragile site at 16D associated with Tourette syndrome, bipolar disorder, autistic disorder and mental retardation. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*. 2000, Vols. 96,69-73.
17. **Althoff RR, Faraone SV, Rettew DC.** Family, twin, adoption, and molecular genetic studies of juvenile bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005, Vol. 7, 598-609.
18. **Kanner L.** Austistic Disturbances of Affective Contact. *Nerve Child*. 1943, Vols. 2:217-250.
19. **Rutter M, Schopler E.** Classification of pervasive developmental disorders: some concepts and practical considerations. *J Autism Dev. Disord*. 1993, Vols. 23:572-5.
20. **Mukaddes NM.** Otistik Bozukluk. [book auth.] Ed: Çuhadaroğlu ve ark. *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı*. Ankara : Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Derneği Yayınları, 2008.
21. **World Health Organization (WHO).** *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. Diagnostic criteria for research*. Geneva : WHO, 1993.
22. **Swedo SE, Baird G, Cook EH Jr ve ark.** Commentary from DSM-5 Work group on Neurodevelopmental Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012, Vols. Apr; 51(4):347-9.

23. **Amerikan Psikiyatri Birliği.** *Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı. Gözden geçirilmiş 4. baskı. (DSM-IV-TR) E. Köroğlu (2000'den çev.).* Ankara : Ankara Hekimler Yayın Birliği, 2001.
24. **Van Engeland H, Buitelaar JK.** Autism Spectrum Disorders. [book auth.] Rutter M ve ark. *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry 5th Edition.* Massachussets. 759:781. : Blackwell Publishing, 2008.
25. **Fombonne E.** The epidemiology of autism; a review. *Psychol Med.* (1999), Vols. 29(4): p.769-86.
26. **Prevention, Centers for Disease Control and Literature.** *MMWR Surveill Summ.* s.l. : Mar 30;61(3):1-19., 2012.
27. **Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, ve ark.** Prevalance of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry.* 2011, Vols. Sep;168(9):904-12.
28. **Troyb E, Knoch K, Barton M.** Phenomenology of ASD: Definition, Syndrome and Major Features. [book auth.] ed: Deborah Fein. *The Neuropsychology of Autism.* New York : Oxford University Press., 2011.
29. **Fombonne E.** Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry.* 2005, Vols. 66 Suppl 10 :3-8.
30. **Rutter M.** Genetic influences and autism. [book auth.] Paul R, Rogers SJ, Pelphrey KA Volkmar FR. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders.* New York : s:425-453, 2005.
31. **Szatmari P, Maclean JE, Jones MB, Bryson SE.** The familial aggregation of the lesser variant in biological and non biological relatives of PDD probands: A family history study. *J Child Pschol Psychiatry.* 2000, Vols. 41:579-586.
32. **Hunsinger DM, Hguyen T, Zebraski SE ve ark.** Is there a basis for novel pharcotherapy of autism? *Life Sci.* 2000, Vols. 67:1667-1682.
33. **Kemper TL, Bauman M.** Neuropathology of infantile autism. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology.* 1998, Vols. 57(7), 645-652.
34. **Kana RK, Libero LE, Moore MS.,** Disrupted cortical connectivity theory as an explanotory model for autism spectrum disorders. *Phys Life Rev.* 2011, Vols. Dec;8(4):410-37.
35. **Gardener H, Spiegelman D, Buka SL.,** Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics.* 2011, Vols. 128(2): 344-55.

36. **Kocovska E, Fernell E, Billstedt E ve ark.** Vitamin D and autism: clinical review. *Res Dev Disabil.* 2012, Vols. Sep-oct;33(5):1541-50.
37. **Uchiyama T, Kurosawa M, İnaba Y.** MMR-vaccine and regression in autism spectrum disorders: negative results presented from Japan. *J Autism Dev Disord.* 2007, Vols. Feb;37(2):210-7.
38. **Volkmar FR, Lord C, Klin A, Schultz R, Cook EH.** Autism and The Pervasive Developmental Disorders. [book auth.] Volkmar FR. Martin A. *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry, A comprehensive textbook, fourth edition.* Colombia : Lippincott- Williams&Wilkins, 2007.
39. **Volkmar F, Klin A.** Issues in classification of autism and related conditions,. [book auth.] Klin A, Paul R, Cohen D (eds): Volkmar F. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders,vol 1.* Newyork : Wiley, 2005.
40. **Maestro S, Muratori F, Cavallaro MC, Pei F, Stern D, Golse B ve ark.** Attentional skills during the first 6 months of age in autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002, Vols. 41(10), 1239-1245.
41. **Zwaigenbaum L, Bryson S, Rogers T, Roberts W, Brian J, Szatmari P.** Behavioral manifestations of autism in first year of life. *Int J Dev Neurosci.,* 2005, Vols. 23(2-3), 143-152.
42. **Nadig AS, Ozonoff S, Young GS, Rozga A, Sigman M, Rogers SJ.** A prospective study of response to name in infants at risk for autism. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007, Vols. 161(4), 378-383.
43. **Volkmar FR, Chawarska K, Klin A.** Autism Spectrum Disorders in infants and toddlers; an introduction. . [book auth.] Fred R Volkmar (Ed.) Katarzyna Chawarska. *Autism spectrum disorders in infants and toddlers; diagnosis, assesment, and treatment (pp. 1-22).* Newyork : The Guilford Press., 2008.
44. **Tager-Flusberg H, Paul R, Lord C.** Language and communication in autism and pervasive developmental disorders. [book auth.] Klin A, Paul R, Cohen D (eds): Volkmar FR. *Handbook of autism and developmental disorders vol 1.* New York : Wiley, 2005.
45. **Paul R, Sutherland D.** Enhancing early language in children with autism spectrum disorders,. [book auth.] Klin A, Paul R, Cohen D (eds): Volkmar FR. *Handbook of autism and developmental disorders , vol 2.* New York : Wiley, 2005.

46. **Carr T, Lord C.** Autism Spectrum Disorders. [book auth.] C.H. Zeanah (ed.). *Handbook of infant mental health 3rd ed.* New York : The Guilford Press., 2009.
47. **Volkmar F, Cohen D.** An Examination of Social Typologies in Autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*,. 1987, Vols. 28(1), 82-86.
48. **Shea V, Mesibov GB.** Adolescents and adults with autism. [book auth.] R Paul, A Klin, D Cohen (eds), F Volkmar. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders.* New York : John Wiley&Sons. Inc , 2005.
49. *Suicidal behaviors in Individuals with diagnosis of High Functioning Autism Spectrum Disorders.* **Tutkunkardaş D, Karakoç S, Mukaddes NM.** Beijing China : IACAPAP, 2010.
50. **Gillberg C.** The ESSENCE ind child psychiatry: early symptomatic syndromes eliciting neurodevelopmental clinical examinations. *Res Dev Disabil.* 2010, Vols. 31(6):1543-1551.
51. —. Medical work up in Children with autism and asperger syndrome. *Brain Dev.* 1990, Vols. 3: 249-260.
52. **Sporn AL, Addington AM, Gogtay N.** Pervasive developmental disorder and childhood-onset schizophrenia: comorbid disorder or a phenotypic variant of a very early onset illness? *Biol Psychiatry.* 2004, Vols. May 15; 55(10):989-94.
53. **Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G.** Psychiatric Disorders in Children with Autism Spectrum Disorders: Prevalance, Comorbidity, and Associated Factors in a Population-Derived Sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008, Vols. 47(8):921-9.
54. **Mukaddes NM, Hergüner S, Tamdır C.** Psychiatric disorders in individuals with high-functioning autism and Asperger's disorder: Similarities and differences. *The World Journal of Biological Psychiatry.* 2010, Vols. 11:964-971.
55. **Rommelse NN, Altink ME, Fliers EA.** Comorbid problems in ADHD:degree of association, shared endophenotypes, and formation of distinct subtypes. Implications of a future DSM. *J Abnorm Child Psychol.* 2009, Vols. 37(6):793-804.
56. **Rosenberg RE, Kaufmann WE, Law JK, Law PA.** Parent Report of Community Psychiatric Comorbid Diagnoses in Autism Spectrum Disorders. *Autism Research and Treatment.* 2011, Vols. 2011, Article ID 405849.

57. **Van Steensel FJ, Bögels SM, Perrin S.** Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: a meta-analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev.* 2011, Vols. 14(3):302-17.
58. **Zapella M.** Early onset Tourette Syndrome with reversible autistic behavior: a dysmaturational disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2002, Vols. 11(1):18-23.
59. **McEachin JJ, Smith T, Lovaas O.** Long term outcome for children with autism who received early intensive behavioral treatment. *Am J Ment Retard.* 1993, Vols. 97:359-372.
60. **Rogers SJ, Vismara LA.** Evidence-based comprehensive treatments for early autism. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2008, Vols. 37(1):8-38.
61. **Farley MA, McMahon WM, Fombonne E.** Twenty-year outcome for individuals with autism and average or near-average cognitive abilities. . *Autism Res.* 2009, Vols. 2(2):109-18.
62. **Billstedt E, Gillberg IC, Gillberg C.** Autism after adolescence: population-based 13-to 22-year follow-up study of 120 individuals with autism diagnosed in childhood. *J Autism Dev Disord.* 2005, Vols. 35(3):351-60.
63. **AACAP.** Practice Parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J. Am. Acad. Child and Adolesc. Psychiatry.* 2007, Vols. 46, 107-125.
64. **Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC,.** The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord.* 1994, Vols. 31:281-294.
65. **Lewinsohn P, Klein D, Seeley J.** Bipolar Disorders in a community sample of older adolescents: Prevalance, phenomenology,, comorbidity and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995, Vols. 34:454-463.
66. **Lewinsohn P, Klein D, Seeley JR.** Bipolar disorders in during adolescence and young adulthood in a community sample. *Bipolar Disord.* 2000, Vols. 2:281-293.
67. **Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor M.** Pediatric bipolar disorder: ten year review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005, Vols. 44:846-871.
68. **NIMH Genetics Work Group.** *Genetics and mental disorders.* s.l. : Biol Psychiatry, 1999.

69. **Badner JA, Gershon ES.** Meta-analysis of whole genom linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2002, Vols. 7:405-411.
70. **Birmaher B, Axelson D, Pavuluri M.** Bipolar Disorder. [book auth.] Volkmar FR Martin A. *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry A Comprehensive Textbook*. Colombia : LWW, 2007.
71. **Geller B, Lub J.** Child and adolescent bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J.Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997, Vols. 37:1168-1176.
72. **Kowatch RA, Youngstrom EA, Danielyan A, Findling RL.** Review and metaanalysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disord*. 2005, Vols. 7:483-496.
73. **Diler R, Uğuz S, Seydaoğlu G, Avcı A.** Mania profile in community sample of prepubertal children in Turkey. *Bipolar Disord*. 2008, Vols. 10:546-553.
74. **Mick E, Biederman J, Pandina G, Faraone SV.** A preliminary meta-analysis of the child behavior checklist in pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2003, Vols. 53:1021-1027.
75. **Leibenluft E, Blair RJR, Charney DS, Pine DS.** Irritability in pediatric mania and other childhood psychopathology. *Ann NY Acad Sci*. 2003, Vols. 1008:201-218.
76. **Biederman J, Faraone SV, Wozniak J, Mick E, Kwon A, Aleardi M.** Further evidence of unique developmental phenotypic correlates of pediatric bipolar disorder: Findings from a large sample of clinically referred preadolescent children assessed over the last 7 years. *J Affect Disord*. 2004, Vols. 82:45-58.
77. **Mick E, Spencer T, Wozniak J, Biederman J.** Heterogeneity of irritability in Attention Deficit Hyperactivity Disorder subjects with and without mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2005, Vols. 58:576-582.
78. **Pavuluri MN, Herbener S, Sweeney JA.** Psychotic symptoms in pediatric bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2004, Vols. 80:19-28.
79. **Schurhoff F, Belliver F, Jouvent R, Mouren-Simeoni MC, Bouvard M, Allilaire JF, Leboyer M.** Early and late onset bipolar disorders: Two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord*. 2000, Vols. 58:215-221.
80. **McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Keck PE Jr, McConville BJ.** Phenomenology of adolescent and adult mania in hospitalized patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1997, Vols. 154:44-49.

81. **Krasa NR, Tolbert HA.** Adolescent bipolar disorder: a nine-year experience. *J Affect Disord.* 1994, Vols. 30:175-184.
82. **Axelson D, Birmaher B, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, Ryan N, Leonard H, Hunt J, Iyengar S, Bridge J, Keller M.** Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2006, Vols. 63:1139-1148.
83. **Yazıcı O.** İkiuçlu Duygudurum Bozuklukları ve Diğer Duygudurum Bozuklukları. [book auth.] Güleç C Köroğlu E. *Psikiyatri Temel Kitabı.* Ankara : Hekimler Yayın Birliği, 1997.
84. **Kowatch RA, Fristad M, Birmaher B, Wagner KD, Findling RL, Hellander M, and The Child Psychiatric Workgroup on Bipolar Disorder.** Treatment Guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005, Vols. 44(3):231-235.
85. **Wing L.** Asperger's syndrome: A clinical account. *Psychol Med.* 1981, Vols. 11:115-129.
86. **Gillberg C.** Asperger's Syndrome and Recürren Psychosis-A Case Study. *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 1985, Vols. 15:389-391.
87. **Komoto J, Seigo U, Hirata J.** Infantile autism and affective disorder. *J Autism Dev Disord.* 1984, Vols. 14:81-84.
88. **Kurita H, Osada H, Shimizu K, Tachimori H.** Bipolar Disorders in Mentally Retarded Persons with Pervasive Developmental Disorders. *Journal of Developmental and Physical Disabilities.* 2004, Vol. 16:4.
89. **Joshi G, Biederman J, Petty C, Goldin RL, Furtak SL, Wozniak J.** Examining the Comorbidity of Bipolar Disorder and Autism Spectrum Disorders: A Large Controlled Analysis of Phenotypic and Familial Correlates in a Referred Population of Youth with Bipolar I Disorder With and Without Autism Spectrum Disorders. *J Clin Psychiatry.* 2013, Vols. 74(6):578-586.
90. **Weissman AS, Bates ME.** Increased clinical and neurocognitive impairment in children with autism spectrum disorders and comorbid bipolar disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders.* 2010, Vols. 4:670-680.



91. **Lainhart JE, Folstein SE.** Affective Disorders in People with Autism: A review of Published Cases. *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 1994, Vols. 24(5): 587-601.
92. **Delong GR, Dwyer JT.** Correlation of Family History with Specific Autistic Subgroups: Asperger's Syndrome and Bipolar Affective Disease. *Journal of Autism and Develoepmental Disorders.* 1988, Vols. 18:4, 593-600.
93. **Gutkovich ZA, Carlson GA, Carlson HE.** Asperger's Disorder and Comorbid Bipolar Disorder: Diagnostic and Treatment Challenges,,. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.* 2007, Vols. 17:247-255.
94. **Howell C, Larson J, Coffey BJ.** Treatment of Bipolar Disorder in an Adolescent with Autistic Disorder: A Diagnostic and Treatment Dilemma. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.* 2011, Vols. 21:3, 283-286.
95. **Simoncini M, Miniati M, Vanelli F, Callari A, Vannucchi G, Mauri M, Dell'Osso L.** Lifetime Autism Spectrum Features ina Patient with a Psychotic Mixed Episode Who Attemted Suicide. *Case Reports in Psychiatry.* 2014, Vol. 2014, Article ID 459524.
96. **Lainhart JE.** Psychiatric problems in individuals with autism, their parents and siblings. *International Review of Psychiatry.* 1999, Vols. 11, 278-298.
97. **Stewart ME, Barnard L, Pearson J, Hasan R, O'Brien G.** Presentation of depression in autism and Asperger Syndrome. *SAGE Publications and The National Autistic Society.* 2006, Vols. 10(1): 103-116.
98. **Kim JA, Szatmari P, Bryson SE, Streiner DL, Wilson FJ.** The Prevalance of Anksieti and Mood Problems among Children with Autism and Asperger Syndrome. *Autism.* 2000, Vols. 4:117-32.
99. **Long K, Wood H, Holmes N.** Presentation, Assesment and Treatment of Depression in a Young Woman with Learning Disability and Autism. *British Journal of Learning Disabilities.* 2000, Vols. 28:102-8.
100. **Ghaziuddin M, Ghaziuddin N, Greden J.** Depression in Persons with Autism: Implications for Research and Clinical Care. *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 2002, Vols. 32(4):299-306.
101. **Ghaziuddin M, Tsai L.** Depression in Autistic Disorder. *British Journal of Psychiatry.* 1991, Vols. 159:721-723.

102. **Abell F, Krams M, Ashburner J, Passingham R, Friston K, Frackowiak R, Rappe F, Frith C, Frith U.** The Neuroanatomy of autism: A voxel-based whole brain analysis of structural scans. *NeuroReport*. 1999, Vols. 10(83),1647-1651.
103. **Say GN, Şahin B, Aslan K, Akbaş S, İncesu L, Ceyhan M.** Increased Laterality of the Thalamus in Children and Adolescents with Asperger's Disorder: An MRI and Proton Spectroscopy Study. *Psychiatry Invest*. 2014, Vols. 11(3), 237-242.
104. **Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S, Bullmore EG, Brammer MJ, Simmons A, Williams SCR** (. Social intelligence in the normal and autistic brain:An fMRI study. *European Journal of Neuroscience*. 1999, Vols. 11:1891-1898.
105. **Critchley HD, Daly EM, Bullmore ET, Williams SCR, Van Amelsvoort T, Robertson DM, Rowe A, Phillips M, McAlonan G, Howlin P, Murphy DGM.** The functional neuroanatomy of social behavior: Changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain*. 2000, Vols. 123, 2203-2212.
106. **Gillberg C, Wahlstrom J.** Chromozome abnormalities in infantile autism and other childhood psychoses; A population study of 66 cases. *Developmental Medicine and Child Neurology*.,. 1985, Vols. 27:293-304.
107. **Raja M, Azzoni A.** Comorbidity of Asperger's Syndrome and Bipolar Disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*.,. 2008, Vol. 4:26.
108. **DeLong R, Nohria C.** Psychiatric family history and neurological disease in autistic spectrum disorders. *Developmental Medicine and Child Neurology*.,. 1994, Vols. 36:441-448.
109. **DeLong R, Aldershof AL.** An association of special abilities with juvenile manic-depressive illness. . [book auth.] L.K. Obler&D.Fein (Eds.) (pp. 387-398). *The exceptional brain: Neuropsychology of talent and special abilities*. New York : Guilford Press., 1988.
110. **Gillberg C.** Asperger Syndrome in 23 Swedish children. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1989, Vols. 31:520-531.
111. **Piven J, Gayle J, Chase GA, Fink B, Landa R, Wzorek M, Folstein SE.** Psychiatric disorders in parents of autistic individuals. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1991, Vols. 30:471-478.

112. **Ghaziuddin M.** *Mental Health Aspects of Autism and Asperger Syndrome.* London : Jessica Kingsley Publishers, 2005.
113. **Ghaziuddin M, Greden J.** Depression in Children with Autism/Pervasive Developmental Disorders: A Case-Control Family History Study. *Journal of Autism and Developmental Disorders.* 1998, Vols. 28(2):111-115.
114. **Vasa RA, Anderson C, Marvin AR, Rosenberg RE, Law K, Thorn J, Sarpfahre G, Law PA.** Mood disorders in mothers of children on the autism spectrum are associated with higher functioning autism. *Autism Research and Treatment.* 2012, Vol. 2012, Article ID 435646.
115. **Einfeld SL, Tonge BJ.** Population prevalence of psychopathology in children and adolescents with intellectual disability. *J Intellectual Disabil Res.* 1996, Vols. 40(2):91-98.
116. **Tanidir C, Mukaddes NM.** Çocuk ve Ergenlerde Bipolar Bozukluk ile Otizm Spektrum Bozukluğu Eş Tanısında Tedavi. [book auth.] İnal Emiroğlu N Eds. *Çocuk ve Ergende Duygudurum Bozukluklarının Tedavisi.* Ankara : Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği yayın no:8 syf:193-206, 2014.
117. **Gillberg C.** Autism as a medical disorder. [book auth.] Dawson, Geschwind ed Amara. *Autism spectrum disorders.* New York : Oxford University Press, 2011.
118. **Hollander E, Dolgoff-Kaspar R, Cartwright C, Rawit R, Novotny S.** An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders. *Journal of Clinical Psychiatry.* 2001, Vols. 62(7): 530-534.
119. **Joshi G, Biederman J, Wozniak J, Doyle R, Hammerness P, Galdo M, Sullivan N, Williams C, Brethel K, Woodworth KY, Mick E.** Response to Second Generation Antipsychotics in Youth with Comorbid Bipolar Disorder and Autism Spectrum Disorder. *CNS Neuroscience&Therapeutics.* 2012, Vols. 18: 28-33.
120. **Martin A, Koenig K, Scahill L.** Open-label quetiapine treatment of children and adolescence with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1999, Vols. 9(2):99-107.
121. **Kemner C, Williemsen-Swinkels SH, de Jonge M.** Open-label study of olanzapine in children with pervasive developmental disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2002, Vols. 22(5):455-60.

122. **Campbell M, Adams P, Perry R, Spencer EK, Overall JE.** Tardive and withdrawal dyskinesia in autistic children: a prospective study. *Psychopharmacol Bull.* 1988, Vols. 24:251-255.
123. **Siegel M, Milligan B, Robbins D.** Electroconvulsive therapy in an adolescent with autism and bipolar I disorder. . *J ECT.* 2012, Vols. 28(4):252-5.
124. **Wachtel LE, Jaffe R, Kellner CH.** Electroconvulsive therapy for psychotropic refractory bipolar affective disorder and severe self injury and aggression in an 11-year-old autistic boy. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2011, Vols. 20:147-152.
125. **Kaufmann J, Birmaher B, Brent D.** Schedule for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997, Vol. 36.
126. **Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y.** Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşamboyu Şekli-Türkçe Uyarlamasının Geçerliliği ve Güvenilirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi.* 2004, Vol. 11(3).
127. **Achenbach TM.** Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 profile. *University of Vermont, Department of Psychiatry, Burlington VT.* 1991.
128. **Şimşek Z, Erol N, Öztop D, Özer-Özcan Ö.** Kurum Bakımındaki Çocuk ve Ergenlerde Davranış ve Duygusal Sorunların Epidemiyolojisi; Ulusal Örnekleme Karşılaştırmalı Bir Araştırma. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2008, Vols. 19(3):235-246.
129. **Biederman J, Wozniak J, Kiely K, Ablon S, Faraone S, Mick E, Mundy E, Kraus I.** CBCL clinical scales discriminate prepubertal children with structured interview-derived diagnosis of mania from those with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995, Vols. 34:464-471.
130. **Krug DA, Arick J, Almond P.** Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. *J Child Psychol Psychiatry.* 1980, Vols. 21(3):221-229.
131. **Yılmaz-Irmak T, Tekinsav-Sütçü S, Aydın A, Sorias O.** Otizm Davranış Kontrol Listesinin (ABC) geçerlilik ve güvenilirliğinin incelenmesi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi.* 2007, Vols. 14(1):13-23.
132. **Aman GM, Singh NN, Stewart AW, Field CJ.** The Aberrant Behavior Checklist. *American Journal of Mental Deficiency.* 1985, Vols. 89(5): 485-491.

133. **Sucuoğlu B.** Sorun Davranışları Kontrol Listesi Türkçe Formunun Psikometrik Özelliklerinin İncelenmesi. *Türk Psikoloji Dergisi*. 2003, Vols. 18(52): 77-91.
134. **Gracious BL, Youngstrom EA, Findling RL, Calabrese JR.** Discriminative validity of a parent version of the Young Mania Rating Scale. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002, Vols. 41:1350-1359.
135. **Youngstrom EA, Gracious BL, Danielson CK, Findling RL, Calabrese J.** Toward an integration of parent and clinician report on the Young Mania Rating Scale. *Journal Of Affective Disorders*. 2003, Vols. 77:179-190.
136. **Diler RS, Uğuz S, Seydaoğlu G, Erol N, Avcı A.** Differentiating bipolar disorder in Turkish prepubertal children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Bipolar Disorders*. 2007, Vols. 9:243-251.
137. **Cidav Z, Marcus SC, Mandell DS.** Implications of childhood autism for parental employment and earnings. *Pediatrics*. 2012, Vols. 129(4):617-623.
138. **Feldman MA, Hendry AM, Ward RA, Hudson M, Liu X.** Behavioral Development and Sociodemographics of infants and young children at higher and lower risk for autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2015, Vols. 45:1167-1175.
139. **Pavuluri MN, Hendry DB, Nadimpalli SS, O'Connor MM, Sweney JA.** Biological risk factors in pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2006, Vols. 60:936-41.
140. **Martelon MK, Wilens TE, Anderson JP, Morrison NR, Wozniak J.** Are obstetrical, perinatal and infantile difficulties associated with pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012, Vols. 14(5):507-514.
141. **Mendez I, Birmaher B.** Pediatric Bipolar Disorder: Do we know how to detect it? *Actas Esp Psiquiatr*. 2010, Vols. 38(3):170-182.
142. **Diler RS, Uğuz S, Seydaoğlu G, Avcı A.** Mania profile in a community sample of prepubertal children in Turkey. *Bipolar Disord*. 2008, Vols. 10(4):546-553.
143. **Youngstrom EA, Findling RL, Calabrese J, Gracious BL, Demeter C, Bedova DD, Price M.** Comparing diagnostic accuracy of six potential screening instruments for BD in youths aged 5 to 17 years. *Journal of Am Acad of Child and Adolescent Psychiatry*. 2004, Vols. 43:847-858.

144. **Kaat AJ, Lecavalier L, Aman MG.** Validity of the Aberrant Behavior Checklist in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2014, Vols. 44:1103-1116.
145. **Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Strober M, Gill MK, Hunt J, Houck P, Ha W, Iyengar S, Kin E, Yen S.** Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: The course and outcome of bipolar youth (COBY) study. *Am J Psychiatry.* 2009, Vols. 166(7):795-804.
146. **Wozniak J, Biederman J, Kiely K.** Mania like symptom suggestive of childhood-onset bipolar disorder in clinically referred sample. *J Am Acad of Child and Adolesc Psychiatry.* 1995, Vols. 34:867-876.
147. **Findling RL, Gracious BL, McNamara NK.** Rapid, continuous cycling and psychiatric comorbidity in pediatric bipolar I disorder. *Bipolar Disord.* 2001, Vols. 3:202-210.
148. **Faeda GL, Baldessarini RJ, Glover IP, Austin NB.** Pediatric bipolar disorder; phenomenology and course of illness. *Bipolar Disord.* 2004, Vols. 6:305-313.
149. **Pavuluri MN, Hendry DB, Carbray JA.** Divalproex sodium for pediatric mixed mania: a 6 month prospective trial. *Bipolar Disord.* 2005, Vols. 7(3):266-273.
150. **Wozniak J, Crawford M, Biederman J, Faraone S, Spencer T, Taylor A, Blier H.** Antecedents and complications of trauma in boys with ADHD; findings from a longitudinal study. *J Am Acad Child and Adolesc Psychiatry.* 1999, Vols. 38:48-55.
151. **Hardan A, Sahl R.** Suicidal behavior in children and adolescent with developmental disorders. *Research in developmental disabilities.* 1999, Vols. 20:287-296.
152. **Mayes SD, Gorman AA, Hilwig-Garcia J, Syedd E.** Suicide ideation and attempts in autism. *Research in autism spectrum disorders.* 2013, Vols. 7:109-119.
153. **Richa S, Fahed M, Khoury E, Mishara B.** Suicid in autism spectrum disorders. *Archives of suicid research.* 2014, Vols. 18:327-339.
154. **King R, Fay G, Croghan P.** Rapid cycling bipolar disorder in individuals with developmental disabilities. *Ment Retard.* 2000, Vols. 38:253-261.
155. **Baldessarini RJ, Faeda GL, Offidani E, Vazquez GH, Marangoni C, Serra G, Tondo L.** Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar

- major depression to bipolar disorder: a review. *J. Affect. Disord.* 2013, Vols. 148:129-135.
156. **Ross RG.** Psychotic and manic-like symptoms during stimulant treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* 2006, Vols. 163(7):1149-1152.
157. **Henderson TA, Hartman K.** Agression, mania and hypomania induction associated with atomoxetine. *Pediatrics.* 2004, Vols. 114:895-6.
158. **Schaeffer J, Ross RG.** Childhood-onset schizophrenia: premorbid and prodromal diagnosis and treatment histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002, Vols. 41:538-545.
159. **Faeda GL, Baldessarini RJ, Blovinsky IP, Austin NB.** Treatment emergent mania in pediatric bipolar disorder; a retrospective case review. *J Affect Disord.* 2004, Vols. 82:149-152.
160. **DelBello MP, Soutullo CA, Hendricks W, Niemeier RT, McElroy SL, Strakowski SM.** Prior stimulant treatment in adolescents with bipolar disorder: association with age onset. *Bipolar Disord.* 2001, Vols. 3:53-57.
161. **Soutullo CA, DellBello MP, Ochsner BS, McElroy SL, Taylor SA, Strakowski SM, Keck PE.** Severity of bipolarity in hospitalized manic adolescents with history of stimulant or antidepressant treatment. *J Affect Disord.* 2002, Vols. 78:81-84.
162. **Tillman R, Geller B.** Controlled study of switching from attention-deficit/hyperactivity disorder to a prepubertal and early adolescent bipolar I disorder phenotype during 6-year prospective follow-up: Rate, risk, and predictors. *Development and Psychopathology.* 2006, Vols. 18:1037-1053.
163. **Wagner KD, Weller EB, Carlson GA.** An open-label trial of divalproex in children and adolescents with bipolar disorder. *Am Acad Child and Adolesc Psychiatry.* 2002, Vols. 41(10):1224-1230.
164. **Boso M, Comelli M, Emanuele E, Podavini F, Marini M, Mancini L.** Seasonal fluctuations in problem behaviors among young adults with autism and intellectual disability. *Med Sci Monit.* 2010, Vols. 16(5):213-216.
165. **Hayashi E.** Seasonal changes in sleep and behavioral problems in a pubescent case with autism. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 2001, Vols. 55:223-224.

166. **Kurita H, Nakayasu N.** Brief report: an autistic male presenting seasonal affective disorder and trichotillomania. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1994, Vols. 24(5):687-692.
167. **Rohan KJ, Roecklein KA, Haaga DA.** Biological and psychological mechanisms of seasonal affective disorder: a review and integration. *Curr Psychiatry Rev*. 2009, Vols. 5(1):37-47.
168. **Nillni YI, Rohan KJ, Rettew D, Achenbach TM.** Seasonal trends in depressive problems among United States children and adolescents: a representative population survey. *Psychiatry Res*. 2009, Vols. 170(2-3):224-228.
169. **Kurlansik SL, Ibay AD.** Seasonal Affective Disorder. *Am Fam Physician*. 2012, Vols. 86(11):1037-1041.
170. **LoVullo SV, Matson JL.** Comorbid psychopathology in adults with autism spectrum disorders and intellectual disabilities. *Research in Developmental Disabilities*. 2009, Vols. 30:1288-1296.
171. **Bhangoo RK, Dell ML, Towbin K.** Clinical correlates of episodicity juvenile mania. *J Child and Adolesc Psycho Pharmacol*. 2003, Vols. 13:507-514.
172. **Geller B, Tillman R, Craney JL, Bolhofner K.** Four year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry*. 2004, Vols. 61:459-467.
173. **Safer DJ, Zito JM, Safer AM.** Age-grouped differences in bipolar mania. *Comprehensive Psychiatry*. 2012, Vols. 53:1110-1117.



## 8. EKLER

### 8.1. Ek 1 - SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

#### SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Formun Doldurulduğu tarih :.../.../20.... (gün/ay/yıl)

<b>Çocuğun :</b>		
<b>Adı, Soyadı :</b>		<b>Cinsiyeti :</b> (1) Erkek (2) Kız
<b>Doğum tarihi :</b> ... / ... / .....		<b>Ev telefonu :</b> 0 (.....) .....
<b>Yaşı :</b> .....		<b>Cep telefonu :</b> 0 (.....) .....
<b>Eğitim durumu / Özel eğitim :</b>		<b>Kaç yıldır özel eğitim alıyor :</b>
<b>Annenin :</b>		
<b>Yaşı :</b>	<b>Mesleği :</b>	<b>Eğitim Durumu :</b>
<b>Babanın :</b>		
<b>Yaşı :</b>	<b>Mesleği :</b>	<b>Eğitim Durumu :</b>

<b>Anne-babası birlikte mi?</b>			
(1) birlikte	(2) boşanmış	(3) evli ama ayrı yaşıyor	(4) anne ya da babası öldü
<b>Kardeş Sayısı :</b>			
Öz	..... K ( yaşları .....	..... E ( yaşları .....	..... E ( yaşları .....
Üvey	..... K ( yaşları .....	..... E ( yaşları .....	..... E ( yaşları .....
<b>Yaşadığı evde toplam kaç kişi kalıyor? :</b> .....			
<b>Tüm hanenin ortalama aylık geliri :</b>			
(1) 800 YTL'den az	(2) 800-2500 YTL	(3) 2500-5000	(4) 5000 YTL'den çok

<b>Prenatal Öykü :</b>	
<b>Gebelikte tıbbi hastalık :</b>	
<b>Gebelikte ilaç kullanımı :</b>	

<b>Natal Öykü :</b>		
<b>Doğum şekli :</b>	<b>Doğum zamanı :</b>	<b>Doğum kilosu :</b> .....

<b>Postnatal Öykü :</b>	
<b>Asfixi :</b>	<b>Küvözde kalma :</b>

<b>Gelişim Öyküsü :</b>	
<b>Baş kontrolü :</b>	<b>Kelime :</b>
<b>Yürüme :</b>	<b>Cümle :</b>
<b>Geçirilmiş hastalık :</b>	
<b>Geçirilmiş epileptik nöbet :</b>	

<b>Travma ve cerrahi :</b>
<b>Kullanmakta olduğu ilaç :</b>

<b>Soy geçmiş :</b>					
<b>Aşağıda kodlanmış hastalıkları akrabalarındaki varlık durumlarına göre işaretleyiniz</b>					
(1) BP	(2) UP	(3) Siklotimi	(4) Distimi	(5) şizofreni	(6) Panik Boz
(7) Alkol	(8) Madde	(9) İntihar	(10) Yeme B.	(11) DEHB	(12) YGB

<b>Koruyucu sağaltıma başlamadan önceki dönem :</b>	
<b>1. Toplam epizod sayısı :</b>	..... (0 ise bundan sonra devam etmeyiniz)
<b>2. Toplam hastaneye yatış :</b>	.....
<b>3. Epizod sayısı:</b>	..... Mani      ..... Hipomani      ..... Depresyon
<b>4. İlk tedavi yaşı:</b>	..... <b>Tedavi :</b>
<b>5. Ortalama epizod süresi :</b>	..... gün
<b>6. Psikotik zellik :</b>	(0) Yok    (1) Dd uyumlu    (2) Dd uyumsuz    (3) 1+2
<b>7. Epizodda yaşam olayı :</b>	(0) Yok    (1) Var    (2) Yetersiz Bilgi
<b>8. İntihar girişimi sayısı :</b>	.....
<b>9. İntihar yöntemi :</b>	(1) İlaç    (2) Ası    (3) Atlama    (4) Ateşli silah    (5) Diğer
<b>10. Epizod rnts :</b>	(1) DM    (3) MD    (5) MDMDMD    (7) UP-D (2) DM    (4) MD    (6) UP-M    (8) Tutarsız    (9) ?
<b>11. Epizodlar arası tam düzelme :</b>	(0) Yok    (1) Var    (2) Yetersiz Bilgi
<b>12. Kronik gidiş (&gt;2 yıl epizod) :</b>	(0) Yok    (1) Var    (2) Yetersiz Bilgi
<b>13. Sıklık (yıl) :</b>	..... epizod ( <i>ardışık epizodlar zıt kutuptan ya da 8 haftalık timi ile birbirinden ayrılmalı</i> )
<b>14. Hızlı dngllk :</b>	(0) Yok    (1) Var    (2) Yetersiz Bilgi
<b>15. İlaç ile M/m kayma :</b>	(0) Yok    (1) Var    (2) Yetersiz Bilgi
<b>16. Varsa ilaç :</b>	

<b>Koruyucu Sağaltım Sonrası :</b>	
<b>1.Koruyucu sağaltım evresi</b>	( M / D ) Başlama Tarihi :...../...../.....
<b>2. Aldığı Sağaltım :</b>	
<b>3. Koruyucu sağaltım kesintiye uğramış mı? :</b>	(0) Hayır (1) Evet (2) Yetersiz Bilgi Evet ise süresi : ..... Sonuç :
<b>4. Sağlatıma uyum :</b>	(1) İyi (2) Bozuk
<b>5. Koruma altındaki epizod sayısı:</b>	.....
<b>6. Toplam hastaneye yatış sayısı:</b>	.....
<b>7. Epizod sayısı :</b>	..... Mani ..... Hipomani ..... Depresyon ..... Karma
<b>8. Ortalama epizod süresi :</b>	..... gün
<b>9. Psikotik özellik :</b>	(0) Yok (1) Dd uyumlu (2) Dd uyumsuz (3) 1+2
<b>10. İntihar girişimi sayısı :</b>	.....
<b>11. İntihar yöntemi :</b>	(1) İlaç (2) Ası (3) Atlama (4) Ateşli silah (5) Diğer
<b>12. Epizodlar arası tam düzelme :</b>	(0) Yok (1) Var (2) Yetersiz Bilgi
<b>13. Kronik gidiş (&gt;2 yıl epizod) :</b>	(0) Yok (1) Var (2) Yetersiz Bilgi
<b>14. Sıklık (yılıda) :</b>	..... epizod ( <i>ardışık epizodlar zıt kutuptan ya da 8 haftalık ötimi ile birbirinden ayrılmalı</i> )
<b>15. Hızlı döngülülük :</b>	(0) Yok (1) Var (2) Yetersiz Bilgi
<b>16. İlaç ile M/m kayma :</b>	(0) Yok (1) Var (2) Yetersiz Bilgi
<b>17. Varsa ilaç :</b>	

## 8.2. Ek 2 – ONAM

# HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ \*

---

### ARAŞTIRMANIN ADI ( ÇALIŞMANIN AÇIK ADI ):

**Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklarda Pediatrik Bipolar Bozukluk  
Komorbiditesinin Klinik Özellikleri**

---

### **Gönüllünün Baş Harfleri << >>**

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağına çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız.

### BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDAMIYIM?

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar verirsiniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu klinik çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir.

### ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR?

Bu çalışmanın konusu Otizmlili çocuklarda iki uçlu duygudurum bozukluğu eş tanısı durumunun klinik özelliklerinin araştırılmasıdır. İki uçlu duygudurum bozukluğu eş tanısı olan otizm hastaları ile hiç duygudurum bozukluğu olmayan otizmlili hastalarının klinik özellikleri bakımından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## **ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:**

Her çocuğun ebeveyni çalışmacı ile görüşme yapacaktır. Görüşme sonrasında ebeveyn Otizm ve İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu belirtilerini tarayan anketleri dolduracaktır. Katılımcılar eştanı ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılarak, anket sonuçları karşılaştırılacaktır.

## **BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?**

Çalışma doktorunuzun talimatlarına uymaya, randevu ve vizitelere katılmaya ve yukarıda anlatılan çalışmayla ilgili tüm işlemlere uymaya istekli olmalısınız. Çalışma doktorunuzu ziyarete belirlenen günlerde gelmelisiniz ve bir sonraki ziyaretiniz de, ziyaretten ayrılmadan önce planlanmalıdır. Yine çalışmadan önce veya çalışma sırasında aldığımız başka herhangi bir tıbbi tedaviyi de çalışma doktoruna söylemeniz önemlidir.

## **ÇALIŞMAYA KATILMAMIN NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?**

Çalışmaya katılmanın olası riski bulunmamaktadır.

## **GEBELİK VE DOĞUM KONTROLÜ**

Yöntemin gebelik ya da doğum kontrolü üzerine etkisi yoktur.

## **ÇALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR?**

Otizimli çocuklarda iki uçlu durum bozukluğu normal gelişim gösteren çocuklara göre daha sık görülmektedir. Çalışmaya katılan ebeveynlere çalışmacı tarafından her iki hastalık ve eştanı hakkında psikoeğitim verilecektir.

## **GÖNÜLLÜ KATILIM**

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğim veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu tedavi kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan ayrılabileceğim bilincindeyim. Çalışmadan her hangi bir zamanda ayrılırsam, ayrılma nedenlerimi, ayrılışımın sonuçlarını ve izleyen dönemde alacağım tedavileri doktorumla tartışacağım.

## **ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?**

Çalışmaya katılmanızın yol giderleriniz dışında size maliyeti yoktur. Çalışmada kullanılan anketlerin maliyeti çalışmacılar tarafından karşılanacaktır.

## **KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?**

Bu formu imzalayarak doktorunuzun ve onun kadrosunun çalışma için sizin kişisel bilgilerinizi ( “Çalışma Verileri”) toplamalarına ve kullanmalarına onay vermiş olacaksınız. Bu durum doğum tarihiniz, cinsiyetiniz, etnik kökeniniz ayrıca Çalışma verilerinizin kullanımı ile ilgili verdiğiniz onayın herhangi bir belirlenmiş birim tarihi yoktur, ancak doktorunuzu haberdar ederek bu onayınızdan herhangi bir zamanda vazgeçebilirsiniz.

Doktorunuz çalışma verilerinizi çalışma için kullanacaktır. Doktorunuzun çalıştığı kurum yürürlükte olan veri koruma kanunları ile uyumlu olarak çalışma verilerinizin yönetiminden sorumludurlar.

Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda açıklanmayacaktır.

Doktorunuzdan, toplanan çalışma verileriniz hakkında bilgi isteme hakkında sahipsiniz. Aynı zamanda bu verilerdeki herhangi bir hatanın düzeltilmesini isteme hakkında da sahipsiniz. Eğer onayınızda vazgeçerseniz, doktorunuz çalışma verilerinizi artık kullanamayacak ya da diğer kişilerle paylaşamayacaktır.

Bu formu imzalayarak, çalışma verilerinizin bu formda tanımlandığı şekilde kullanımına onay vermekteyim.

**ARAŞTIRMA SÜRESİNCE 24 SAAT ULAŞILABİLECEK KİŞİLER:**

Dr. Dicle SAPMAZ, 0506 502 07 80

Doç. Dr. Seher AKBAŞ, 0532 494 64 98

**ÇALIŞMADAN AYRILMAMI GEREKTİRECEK DURUMLAR:** Varsa açıklayınız

**YENİ BİLGİLER ÇALIŞMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR**

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

**Çalışmaya Katılma Onayı**

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

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

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

**\* Açıklamalar hastanın anlayabileceği açıklıkta ve teknik terimlerden uzak bir şekilde belirtilmelidir.**

### 8.3. Ek 3 – Etik Kurul Onayı



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/1554,

06.03.2015

Sayın Doç. Dr. Seher AKBAŞ

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklarda Pediatrik Bipolar Bozukluk Komorbiditesinin Klinik Özellikleri** başlıklı OMÜ KAİK 2015/48 Karar nolu Anket çalışması nitelikli araştırma amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 12.02.2015 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof. Dr. A.Tevfik SÜNTER  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı