
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

TÜRKİYE'DE OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA FARMAKOTERAPİ EĞİLİMLERİ

Yurdum KARABACAK

DOKTORA TEZİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ARALIK 2020

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Yurdum Karabacak

03.12.2020

TÜRKİYE'DE OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA FARMAKOTERAPİ EĞİLİMLERİ

(Doktora Tezi)

Yurdum KARABACAK

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Aralık 2020

ÖZET

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) erken çocukluk döneminde ortaya çıkan ve sosyal etkileşimde yetersizlik, kısıtlı, tekrarlayıcı davranış kalıpları, ilgi alanları veya aktiviteler ile karakterize olan gelişimsel bir bozukluktur. OSB'nin bu temel belirtilerine endişe, huzursuzluk, saldırganlık, hiperkinetik bozukluk ve uyku problemleri gibi rahatsızlıklar eşlik edebilmektedir. OSB'de son 20 yıl içerisinde görülme sıklığında artış eğilimi izlenmektedir ve bu nedenle önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Etiyolojik faktörler tam olarak belirlenemediği için hastalığı tedavi edici bir farmakolojik ajan bugün için mevcut değildir. Dünyada ve ülkemizde eşlik eden psikiyatrik hastalıkların ve psikotrop ilaç kullanımının OSB tanılı bireylerde yaygın olduğu gösterilmiştir fakat bu konuda uzun dönemli çalışma raporlarının sayısı azdır. Reçete veri tabanı bulunan ülkelerdeki kayıt sistemi, ilaç kullanım modellerini incelemek için değerli verilere ulaşmayı sağlamaktadır. Bu veriler tanılıbaz alınarak yapılan farmakoepidemiyolojik çalışmalar toplumdaki ilaç kullanımının uzun vadeli takibini, olumlu ve olumsuz etkilerini değerlendirmek için önemli bir kaynak oluşturmaktadır. Ayrıca uluslararası düzeyde sağlık kayıtlarının karşılaştırılmasını, ilaç ile hastalık birlikteliğini ve ilaç kullanımının riskleri, yararları, etkililiği ve sağlık üzerindeki ekonomik etkilerini keşfetmek için iyi fırsatlar sunmakta, böylelikle farmakoepidemiyolojik çalışmaların geniş bir alana katkısı olmaktadır. Bu çalışmada, ülkemizde OSB tanısı alan çocuk ve ergen yaştaki hastalara yazılan reçetelerdeki farmakoterapi eğilimlerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Ülkemizde daha önce yapılmamış olan bu tanımlayıcı çalışmanın literatüre ve pek çok çalışmaya rehberlik edebileceği düşünülmektedir.

Bilim Kodu : 1018.2

Anahtar Kelimeler : Otizm Spektrum Bozukluğu, Komorbidite, Farmakoterapi

Sayfa Adedi : 62

Danışman : Prof. Dr. Süreyya BARUN

PHARMACOTHERAPY TRENDS IN TURKEY IN AUTISM SPECTRUM DISORDER

(Ph. D. Thesis)

Yurdum KARABACAK

GAZI UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

December 2020

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a developmental disorder that occurs in early childhood and is characterized by limited, repetitive behavior patterns, interests or activities, inadequate social interaction. Often these symptoms of ASD can be accompanied by anxiety, restlessness, aggression, hyperactivity and sleep problems. Increasing incidence has been observed in the ASD in the last 20 years and has therefore become an important public health problem. As the etiological factors cannot be determined precisely, a pharmacological agent that cures the disease is not available today. The comorbid psychiatric diseases and psychotropic drug use in the world and in our country have been shown to be common among individuals with ASD, but the number of long-term study reports on this subject is low. The registration system in countries with a prescription database provides access to valuable data to study drug use models. Pharmacoepidemiological studies based on these data constitute an important source to evaluate the long-term follow-up, positive and negative effects of drug use in the community. In addition, it provides good opportunities to explore the comparison of health records at international level, the association of medicine and disease, and the risks, benefits, effectiveness and economic effects of drug use, thereby contributing to a wide range of pharmacoepidemiological studies. In this study, it is aimed to determine the pharmacotherapy trends in prescriptions written to children and adolescent patients diagnosed with ASD in our country. This descriptive study, which has not been done in our country before, is thought to guide the literature and many other studies.

Science Code : 1018.2

Key Words : Autism Spectrum Disorder, comorbidity, pharmacotherapy

Page Number : 62

Supervisor : Prof. Dr. Süreyya BARUN

TEŞEKKÜR

Tez çalışma dönemimde çok değerli katkıları ile beni yönlendiren, karşılaştığım her zorlukta çözüm yolu gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Süreyya BARUN'a, Prof. Dr. H. Zafer GÜNEY ve Prof. Dr. Elvan İŞERİ'ye ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca beni yetiştiren sevgi dolu aileme, her zaman yanımda olan eşime ve çok sevgili kızlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET…….. iv

ABSTRACT……... v

TEŞEKKÜR……... vi

İÇİNDEKİLER……... vii

ÇİZELGELERİN LİSTESİ…… ix

ŞEKİLLERİN LİSTESİ…….. x

SİMGELER VE KISALTMALAR…… xiii

1.GİRİŞ…… 1

2. GENEL BİLGİLER……. 3

2.1. Tanım ve Sınıflama…… 3

2.2. Tanısal Yaklaşım……... 4

2.3. Epidemiyoloji……. 8

2.4. Eşlik Eden Hastalıklar……..... 10

2.5. Etiyoloji…….. 11

2.6. Tedavi yaklaşımları…… 11

3. ARAÇ VE YÖNTEM……. 15

3.1. Araştırma Yöntemi…… 15

3.2. İstatistiksel Analizlerde Kullanılan Testler…… 17

4. BULGULAR…… 19

4.1. İstatistiksel Analizlerde Kullanılan Testlere İlişkin Bulgular ……... 19

4.2. Lojistik Regresyon Testine İlişkin Bulgular …….. 20

4.3. ICD-10 Kodlu Tanılara İlişkin Bulgular…… 22

Sayfa

4.4. Komorbiditelerin ICD-10 Kodlu Tanılara Göre Yüzde Dağılımına İlişkin Bulgular……... 22

4.5. Reçete edilen 45 624 Psikotrop İlacın 2013-3016 Yıllarına Göre Yüzde Dağılımına İlişkin Bulgular……..... 25

4.6. Cinsiyetin Yüzde Dağılımına İlişkin Bulgular……... 26

4.7. Hekim Uzmanlık Dallarının Yüzde Dağılımına İlişkin Bulgular……... 26

4.8. Coğrafi Bölgelerin Yüzde Dağılımına İlişkin Bulgular..……... 27

4.9. Etkin Maddelerin Yüzde Dağılımına İlişkin Bulgular…….. 29

5. TARTIŞMA……... 37

6. SONUÇ……... 45

KAYNAKLAR……... 47

EKLER……... 57

EK-1…….. 58

ÖZGEÇMİŞ…… 61

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge		**Sayfa**
Çizelge 2.1.	OSB düzeyleri……...	8
Çizelge 2.2.	OSB için yeni ilaç seçenekleri……..	14
Çizelge 3.1.	Tanı grupları ve kodlama……...	17
Çizelge 3.2.	Yaş grupları ve kodlama ……...	17
Çizelge 4.1.	Psikotrop ilaç reçete edilen ve edilmeyen tanı grubunun sayıları ve yüzde oranları……	19
Çizelge 4.2.	Psikotrop ilaç reçete edilen ve edilmeyen yaş gruplarının sayıları ve yüzde oranları……	20
Çizelge 4.3.	Psikotrop ilaç reçete edilme durumuna göre tanı gruplarının olasılılık oranları……...	20
Çizelge 4.4.	Psikotrop ilaç reçete edilme durumuna göre yaş gruplarının olasılılık oranları……...	21

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil		Sayfa
Şekil.4.1.	Psikotrop 45 624 ilaç için yazılan ICD-10 kodlu tanıların yüzde dağılımı……..	22
Şekil 4.2.	OSB tanısına komorbiditelerin eklenmiş olduğu reçetelerde yer alan 3 478 psikotrop ilacın ICD-10 kodlu tanılara göre dağılımı……...	22
Şekil 4.3.	OSB tanısına komorbidite tanısı eklenmiş reçetelerde yer alan 3 478 psikotrop ilacın komorbiditelere göre dağılımı……..	23
Şekil 4.4.	OSB tanısına komorbidite tanısı eklenmiş reçetelerde yer alan 3 478 psikotrop ilaç için komorbiditelerin ICD-10 kodlu tanılara göre dağılımı……..	24
Şekil 4.5.	OSB tanısı ile reçete edilen 45 624 psikotrop ilacın yıllara göre dağılımı……..	25
Şekil 4.6.	OSB tanısına komorbidite tanısı eklenmiş reçetelerde yer alan 3 478 psikotrop ilacın yıllara göre dağılımı…….	25
Şekil 4.7.	OSB tanısı almış hastalara 2013-2016 yılları arasında yazılan reçetelerin cinsiyete göre dağılımı…….	26
Şekil 4.8.	OSB tanısı ile reçete yazan hekimlerin uzmanlık dallarının yüzde dağılımı……..	26
Şekil 4.9.	OSB tanısı ile en çok reçete yazılmış olan 10 ilde reçete sayısı dağılımı	27
Şekil 4.10.	Kişi başı nüfusa göre OSB tanısı ile en çok reçete yazılmış olan 10 ilde bin kişiye düşen reçete sayısı…….	27
Şekil 4.11.	OSB tanısı yazılmış olan reçete sayılarının coğrafi bölgelere göre dağılımı……..	28
Şekil.4.12.	Kişi başı nüfusa göre OSB tanısı ile en çok reçete yazılmış olan coğrafi bölgelerde bin kişiye düşen reçete sayısı……	28
Şekil 4.13.	OSB tanısı yazılmış olan reçetelerde psikotrop 45 624 ilaç içerisinde en çok reçete edilen etkin madde gruplarının dağılımı……..	29
Şekil 4.14.	OSB tanısı yazılmış olan reçetelerde psikotrop 45 624 ilaç içerisinde en çok reçete edilen etkin maddelerin dağılımı……..	29

Şekil **Sayfa**

Şekil 4.15. OSB tanısı yazılmış olan reçetelerde psikotrop 45 624 ilaç içerisinde ilk 5 etkin maddenin ICD-10 kodlu tanılara göre dağılımı…….. 30

Şekil 4.16. OSB tanısına komorbidite olarak epilepsi tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı 31

Şekil 4.17. OSB tanısına komorbidite olarak davranış bozuklukları tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı……... 31

Şekil 4.18. OSB tanısına komorbidite olarak bipolar bozukluk tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı…….. 31

Şekil 4.19. OSB tanısına komorbidite olarak anksiyete bozuklukları/emosyonel bozukluklar tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı…….. 32

Şekil 4.20. OSB tanısına komorbidite olarak depresif bozukluklar tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı……... 32

Şekil 4.21. OSB tanısına komorbidite olarak hiperkinetik bozukluklar tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı……... 33

Şekil 4.22. OSB tanısına komorbidite olarak zeka geriliği tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı…….. 33

Şekil 4.23. OSB tanısına komorbidite olarak obsesif kompulsif bozukluk tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı…… 33

Şekil 4.24. OSB tanısına komorbidite olarak eliminasyon bozuklukları tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı……... 34

Şekil 4.25. OSB tanısına komorbidite olarak uyku bozuklukları tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı……... 34

Şekil 4.26. OSB tanısına komorbidite olarak psikotik bozukluk tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı…….. 35

Şekil **Sayfa**

Şekil 4.27. OSB tanısına komorbidite olarak tik bozuklukları tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı ……. 35

Şekil 4.28. Komorbidite eklenmiş reçetelerde yer alan 3 478 ilaç için en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı …….. 36

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklama
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
APA	American Psychological Association (Amerikan Psikiyatri Birliği)
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification (Anatomik Tedavi Edici Kimyasallar Sınıflandırma Sistemi)
DSM-5	The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Fifth Edition (Ruhsal Bozuklukların Teşhisi ve İstatistik El Kitabı)
E-reçete	Elektronik Reçete
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Gama Aminobütirik Asit
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Uluslararası Hastalık Sınıflandırması)
N	Nervous
OKB	Obsesif Kompulsif Bozukluk
OR	Odds Ratio
OSB	Otizm Spektrum Bozukluğu
RBS	Reçete Bilgi Sistemi
SB	Sağlık Bakanlığı
SSRI	Selective Serotonin Reuptake İnhibitor (Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü)
T.C	Türkiye Cumhuriyeti
TİTCK	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu

1. GİRİŞ

“Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) erken çocukluk döneminde ortaya çıkan, sosyal etkileşim ve iletişimde yetersizlik, kısıtlı, tekrarlayıcı davranış kalıpları, ilgi alanları veya aktiviteler ile karakterize olan gelişimsel bir bozukluktur” [1].

Son yirmi yılı kapsayan dönemde OSB tanısı sıklığında %23’lük bir artış izlenmektedir ve bu nedenle OSB önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Araştırmalar OSB’nin etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin etkili olabileceğini göstermekle birlikte günümüzde kesinleşmiş bir etiyolojiden söz edilememektedir [2].

OSB’de etiyolojinin henüz kesinleşmemiş olması nedeniyle ana belirtilere yönelik farmakolojik ajanları içeren bir tedavi de bulunmamaktadır. Sadece hastaların yaşam kalitesini artırmayı ve toplumda uyum içinde yaşamalarını amaçlayan, destekleyici davranış tedavisi olarak adlandırılan özel eğitimler yapılmaktadır [3-5].

OSB tanısı konulan hastalarda sıklıkla OSB ile bir arada görülen psikiyatrik bazı bozukluklar mevcuttur ve bunlar bir hastada bir veya birden fazla sayıda bulunabilmektedir. Sıklıkla konulan tanılar anksiyete bozuklukları (%29,2), hiperkinetik bozukluklar (%28,2) ve davranış bozuklukları (%28,1) şeklinde tespit edilmiştir [6,7]. OSB tanılı hastalarda reçete edilen psikotrop ilaçlar da bu eşlik eden hastalıklara yönelik olmaktadır. Bu ilaçlar hastalarda görülebilen saldırganlık, anksiyete, depresyon ve kendine zarar verme gibi belirtilere yönelik olarak verilen ajanları içermektedir [8,9].

Araştırmalar, eşlik eden psikiyatrik hastalıkların ve psikotrop ilaç kullanımının OSB tanılı bireylerde yaygın olduğunu göstermektedir [10]. Güvenilir verilere dayanan az sayıda çalışma olup en kapsamlı incelemeler Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Almanya’da gerçekleştirilmiştir. Ancak, uzun dönemli çalışma raporlarının sayısı azdır. OSB tanılı çocuk ve ergenlerde psikotrop ilaç tedavisi oranlarının ABD'de %56, Almanya’da %35 seviyesinde olması dikkat çekicidir ve oranların son otuz yılda hasta yaşıyla birlikte arttığı belirtilmektedir [11, 12, 13].

Reçete veri tabanı bulunan ülkelerde yapılan farmakoepidemiyolojik çalışmalar; geniş populasyonlarda ilaç kullanımının uzun vadeli takibi ile olumlu ve olumsuz etkilerini değerlendirmek için önemli bir kaynak oluşturmaktadır [14]. Kayıt sistemi, ilaç kullanım modellerini incelemek için değerli verilere ulaşmayı sağlamaktadır. Ayrıca diğer ülkelerdeki sağlık kayıtları ile karşılaştırılabilir, uluslararası perspektiften, ilaç ve hastalık birlikteliğini ve ilaç kullanımının risklerini, yararlarını, etkililiğini ve sağlık üzerindeki ekonomik etkilerini keşfetmek için iyi fırsatlar sunmaktadır [15]. Bu nedenlerle hasta, hekim ve yazılan reçeteler hakkında çok değerli bilgiler sunan farmakoepidemiyolojik çalışmaların geniş bir alana katkısı olmaktadır [16].

Ülkemizde 1 Ağustos 2012 tarihinden itibaren ‘‘Reçete Bilgi Sistemi (RBS)’’ ye geçilmiş ve bu kapsamda E-reçete uygulaması ile tüm hekimlerin reçetelerinin izlenmesi, değerlendirilmesi ve hekimlere bilgilendirme yapılması amaçlanmıştır. RBS; doğru ve sürekli veri akışı sağlayarak akılcı ilaç kullanımı, ilaç tüketim verilerinin güvenilir şekilde hesaplanması, kaynakların izlenmesi ve planlamaya yönelik istatistiksel raporların süratli ve doğru bir şekilde alınmasına katkı sağlamaktadır.

RBS ile; bölge-il veya hekim düzeyinde, hekimlerin ürettiği protokoller, reçete sayıları, reçete edilen ilaçların ve tanıların dağılımları hakkında veri elde edilebilmektedir. RBS’de ilaçlar, etkili oldukları anatomik yapı, kimyasal, farmakolojik ve terapötik özelliklerine göre faklı gruplara ayrılarak farklı Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) kodlarının oluşturulduğu uluslararası standart ilaç sınıflandırma sistemi olan ATC kodlama sistemi kullanılarak yapılandırılmıştır. Reçetelerdeki tanılar ise, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10 (ICD-10) tanı kodlama sistemine göre sınıflandırılmıştır. RBS aracılığı ile ulaşılabilen tüm verilere rağmen reçete sahibinin adı, soyadı ve Türkiye Cumhuriyeti (T.C) kimlik numarasının araştırma başvurusu yapan araştırmacılara açıklanması “Kişisel Verilerin Korunması” kanununa aykırı olduğu için teslim edilememekte, kişi temelli veriler değerlendirilememektedir.

Bu araştırma ile ülkemizde OSB ve OSB’ye eşlik eden hastalık tanısı alan çocuk ve ergenlerde farmakoterapi tercihleri hakkında mevcut durumun ortaya konması planlanmıştır. Ülkemizde daha önce yapılmamış olan bu tanımlayıcı çalışma ile OSB tanısı almış olan çocuk ve ergen hastalara yazılan reçetelerdeki farmakoterapi eğilimlerinin belirlenmesinin literatüre ve pek çok çalışmaya rehberlik edebileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Sınıflama

OSB erken çocukluk döneminde ortaya çıkan, sosyal etkileşim ve iletişimde yetersizlik, kısıtlı, tekrarlayıcı davranış kalıpları, ilgi alanları veya aktiviteler ile karakterize olan gelişimsel bir bozukluktur [1].

OSB terimi; psikiyatrik hastalıkların tanısında, dünya genelinde bir kılavuz görevi gören ve Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından yayımlanan, klinik değerlendirme için ölçütler içeren, The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- fifth edition (DSM-5)'te yer almaktadır.

Uluslararası standart bir tanı aracı olan ve ülkemizde de kullanılan ICD-10 ise istatistiksel bir sınıflandırmadır. Birbirlerine benzer hastalık ve durumlar bir araya getirilip, taşıdıkları öneme göre sınıflandırılmakta, her hastalık için o hastalığa özgü bir kod kullanılmaktadır. Böylece ICD gerek sağlık hizmetlerinde gerekse epidemiyolojik çalışmalarda kullanım kolaylığı sağlamaktadır.

OSB, ICD-10'da "Yaygın Gelişimsel Bozukluklar" (F84) ana başlığı altında yer almaktadır. ICD-10 sınıflamasında yer alan beş hastalık ve bu beş hastalığın genel özellikleri aşağıdadır.

F84. Yaygın Gelişimsel Bozukluklar

Sosyal etkileşimde ve iletişim kurma biçiminde anormallikler, sınırlı, kalıplaşmış ilgi alanı ve tekrarlayıcı hareketlerle karakterize edilen bir grup hastalıktır.

F84.0. Çocukluk Dönemi Otizmi

Üç yaştan önce ortaya çıkan, psikopatolojik olarak temel bulguların (kısıtlı sosyal etkileşim ve iletişim, kısıtlı, kalıplaşmış, tekrarlayıcı davranış) bir arada olduğu karakteristik tiptir.

Bu tanı özelliklerine ek olarak, fobiler, uyku ve yeme bozuklukları, öfke nöbetleri, saldırganlık gibi bir dizi başka nonspesifik problem de yaygındır.

F84.1. Atipik Otizm

Çocukluk Dönemi Otizmi'nden farklı olarak başlangıç yaşı üç yaşından sonra olabilir. Psikopatolojik olan temel bulguların hepsi birden görülmeyebilir. Bu alt kategori, yalnızca üç yaşından sonra ortaya çıkan gelişim bozukluğu olduğunda ve OSB'nin teşhisi için gereken psikopatolojik bulguların birinde veya ikisinde yeterli anormalliklerin olmaması durumunda akla gelmelidir. Atipik Otizm, olan bireylerde ciddi gelişimsel bozukluk ve belirgin zeka geriliği mevcut olabilir.

F84.5. Asperger Sendromu

OSB'nin temel bulgularından olan sosyal etkileşimde anormallik, sınırlı ilgi alanı, yineleyici hareketlerle karakterize bir bozukluktur. Farklı olarak; dilde veya bilişsel gelişimde genel bir gecikme söz konusu değildir. Bu bozuklukta motor sakarlıkların varlığı dikkat çekicidir. Anormallikler ergenlik döneminde ve erişkin dönemde de devam eder. Psikotik atakların sık görüldüğü ve bu atakların özellikle erişkin yaşta ortaya çıktığı bilinmektedir.

F84.8. Diğer Yaygın Gelişimsel Bozukluklar

F84.9. Yaygın Gelişimsel Bozukluk, tanımlanmamış [17].

2.2. Tanısal Yaklaşım

OSB tanısı tamamen klinik değerlendirme ve davranış testleri ile konulur. Günümüzde hala laboratuvar ya da görüntüleme yöntemlerini içeren tanı araçları mevcut değildir.

Tanı ve sınıflandırma için iki temel davranış bozukluğunun tespit edilmesi gerekir. Bunlar; sosyal etkileşim ve iletişim bozukluğu ile kalıplaşmış ve tekrarlayıcı davranış şekilleridir.

OSB'nin temel belirtilerine, endişe, huzursuzluk, duygudurumda değişkenlik, dikkatsizlik, hiperaktivite ve uyku problemleri gibi duygusal ve davranışsal rahatsızlıklar eşlik edebilir.

OSB tanılı çocuklarda bilişsel gelişimin seviyesi, konuşmaya başlama yaşı ve tanı konulan yaş, hastalığın normal yaşamı ne kadar etkileyeceği konusunda belirleyici olabilmektedir. OSB için temel olan belirtiler genellikle yaşamın ilk 3 yılında ortaya çıkmakla birlikte, günümüzde OSB tanısının konulması ortalama 4 yaşına yakın dönemlere kadar uzayabilmektedir. Gelişimsel bozukluğun şiddetine bağlı olarak, ailenin çocuktaki değişiklikleri fark etmesi ve tanı konulması arasında 20-60 ay arasında değişen uzunlukta bir gecikme dönemi görülebilmektedir. Ailenin düşük sosyokültürel ve sosyoekonomik duruma sahip olması olması tanı konulma yaşının gecikmesinde etkili olmaktadır. Hekimler tarafından gelişimsel takipleri ve rutin izlemleri yapılan çocuklara, bu izlemlerin yapılamadığı çocuklardan daha erken teşhis konulmaktadır [8, 18-24]. Gelişimsel sorun tespit edilen çocuklar, çocuk ruh sağlığı uzman hekimlerine yönlendirilmekte, OSB tanısı çocuk ruh sağlığı uzman hekimleri tarafından yapılan klinik değerlendirme ile konulmaktadır.

Hekimler için uyarıcı olan ilk belirtiler ise 18-24. aylar arasında ortaya çıkmaktadır ve iletişim eksikliğine ilişkin bulgular olan konuşmanın gecikmesi veya dilin anormal kullanımı şeklindedir. Bazı durumlarda, OSB tanılı çocuklar normal bir dil gelişimi sergileyebilir ancak bu karşılıklı iletişimde görülen normal bir dil gelişimi değildir. Sadece belirli ilgi alanlarının ön planda olduğu, karşılıklı iletişime dayalı olmayan tek taraflı bir konuşma sergilerler. Özellikle ses tonlarında görülen monotonluk dikkat çekicidir. Bu nedenle başkalarıyla konuşmayı başlatma veya sürdürme konusunda yetersizlik gösterirler.

Sosyal iletişim, sosyal etkileşimin verilmesi ve alınması olarak tarif edilebilir ve kişinin başka bir kişinin bakış açısını tanıma becerisine sahip olmasını gerektirir. OSB tanılı çocuklar sosyal iletişimde ve aynı yaştaki akranlarıyla ilişki kurmakta güçlük çekerler. Gelişimsel geriliği olan bir çocuğun, 18 ay civarında karşısındaki kişinin dikkatini çekmek için işaret dilini kullanması önemlidir çünkü OSB tanılı çocuklar bakım verenleri elleri ile istedikleri cisme yönlendirebilirler ve doğrudan göz teması kurmazlar.

OSB’de tespit edilen tekrarlayıcı ve kısıtlı davranışlar, bozukluğun en bariz belirtisi olabilir. Bu çocuklar rutine sıkı sıkıya bağlıdır ve rutinde oluşabilecek bir değişikliğe karşı

şiddetli tepki verirler. Tekrarlayıcı motor hareketler arasında el çırpma veya sürekli tekerlek döndürme en sık rastlanan örneklerdir. Uykuya başlamada zorluk, gıda tercihlerinin kısıtlı olması ve beş duyunun herhangi birine karşı aşırı duyarlılık veya azalmış duyarlılık da karşılaşılan diğer sorunlar arasındadır.

Tanı kriterlerinin belirlendiği klinik kılavuz "DSM-5, Beşinci Baskı, 2013" Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından 5 Mayıs 2013'te kabul edilmiş ve yayımlanmıştır. DSM-5, DSM-4'ten farklı olarak iletişim ve sosyal etkileşim davranışlarını tek bir belirti kategorisinde birleştirmektedir [2].

DSM-5 kriterleri aşağıda listelenmiştir. DSM-5'e göre OSB tanısı koyabilmek için, bir çocuğun A, B, C, D ve E'deki kriterlere uyması gerekir:

A. Sosyal etkileşim ve iletişimde süreklilik gösteren eksiklikler

1. Sosyal-duygusal iletişimde eksiklikler;
- Sosyal yaklaşımda anormallik
- Karşılıklı konuşmada başarısızlık
- İlgi alanlarının, duyguların paylaşılmasında kısıtlılık
- Sosyal etkileşimlere yanıt vermeme

2. Sosyal etkileşim ve sözel olmayan iletişimsel davranışlarda eksiklikler
- Yetersiz sözel ve sözel olmayan iletişim
- Göz teması ve beden dilindeki anormallikler
- Jestlerin anlaşılmasında ve kullanılmasında eksiklikler
- Yüz ifadesinin tamamen yokluğu ve sözel olmayan iletişim

3. İlişkileri geliştirme, sürdürme ve anlamadaki eksiklikler
- Sosyal ortamlara uygun davranış sergilemede zorluklar
- Arkadaş edinme konusunda zorluklar
- Akranlarıyla iletişime karşı ilgisizlik

B. Aşağıda yer alan kısıtlı, tekrarlayıcı davranış kalıpları, ilgi alanları ya da faaliyetlerden en az iki tanesinin var olması

1. Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, bazı nesnelerin veya konuşmaların sürekli kullanımı (Örneğin, basit motor stereotipler, oyuncak astarı veya ters çevrilmiş nesne, özel deyimler).

2. Rutinlere esnek olmayan bağlılık, sözel veya sözel olmayan davranış kalıpları (Örneğin, küçük değişikliklerde aşırı stresli tepkiler, katı düşünce paterni, tebrik ritüelleri, aynı rotaya ya da her gün aynı yemeği yemeye olan bağlılık)

3. İleri derecede sabit ilgi alanlarına bağlılık (Örneğin, sıra dışı nesnelere karşı güçlü bağlanma, bu nesnelerle meşgul olma, aşırı derecede sınırlandırılmış ilgi alanları).

4. Çevresel uyaranlara karşı fazla ya da eksik tepkiler verme (Örneğin, ağrı / sıcaklığa karşı belirgin bir ilgisizlik, belirli seslere veya dokulara olumsuz tepkiler, nesnelerin kokusuna ya da dokusuna karşı aşırı tepkiler, ışıklı ya da hareketli görsellere karşı hayranlık).

C. Belirtiler, erken gelişim döneminde mevcut olmalıdır. Ancak bazı belirtiler sosyal hayatta daha belirgin olarak ortaya çıkabilir ya da daha sonraki hayatta öğrenilen stratejilerle maskelenir.

D. Belirtiler, sosyal, mesleki veya diğer önemli çalışma alanlarında klinik bakımdan önemli ölçüde bozulmaya neden olur.

E. Zeka Geriliği [1].

Çizelge 2.1. OSB düzeyleri [1]

Düzey	Kısıtlı Sosyal İletişim	Tekrarlayıcı Davranışlar
Düzey 3: Çok büyük destek gerektiren	Sözel ve sözel olmayan sosyal iletişim becerilerinde şiddetli eksiklikler, sosyal etkileşimlerin çok sınırlı bir şekilde başlaması ve diğerlerinin sosyal dışavurumlarına çok az tepki	Davranışlarda esneklik olmaması, değişimle başa çıkmada aşırı zorluk, ya da diğer kısıtlı / tekrarlayıcı davranışlar
Düzey 2: Önemli destek gerektiren	Sözel ve sözel olmayan sosyal iletişim becerilerinde eksiklikler. Sosyal ortamda destek almalarına rağmen belirgin bozukluklar; sosyal iletişimi başlatmada kısıtlılık ya da normal olmayan yanıt verme	Davranışlarda esneklik olmaması, değişimle başa çıkma zorluğu, tekrarlayıcı davranışlar
Düzey 1: Destek gerektiren	Sosyal ortamda destek olmadan sosyal iletişimde eksiklikler. Sosyal etkileşimi başlatmada zorluk ve başkalarının sosyal tavırlarına atipik veya başarısız yanıt verme. Tam cümlelerle konuşabilen ve iletişim kurmayı başarabilen, ancak yapılan sohbetlerde başarısız olan ve arkadaş edinme girişimleri tuhaf ve tipik olarak başarısız olan birey	Davranışlarda esneklik olmaması, faaliyetler arasında geçiş zorluğu, organizasyon ve planlama sorunları

Amerikan Psikiyatri Derneği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı, Beşinci Baskı (2013)

2.3. Epidemiyoloji

"Epidemiyoloji; toplumda sağlıkla ilgili olayların, durumların ve süreçlerin, bu süreçleri etkileyen göstergelerin incelenmesi ve elde edilen sonuçların sağlık problemlerinin kontrolünde kullanılmasıdır" [25].

OSB sıklığının belirlenmesinde en değerli olan nokta prevalans veya periyod prevalansıdır. İnsidans oranları ise, OSB epidemiyolojisinde daha sınırlı bir kullanıma sahiptir. Çünkü önemli olan OSB tanısının konulduğu zaman değildir ve hastalığın başlangıcı ile sıklık değerlendirilememektedir [26].

Prevalans; belirli bir zaman kesitinde bir toplumda saptanan tüm vaka sayısının aynı zaman kesitinde risk altındaki kişi sayısına bölünmesiyle elde edilir. Nokta prevalans, çok kısa

bir zaman aralığında hastalığı olan kişi sayısını, periyod prevalans ise; herhangi bir zaman diliminde hastalığı olan kişi sayısını ifade eder [27].

OSB ile ilgili prevalans saptamaları 1960'lı yıllardan beri değişik zaman dilimlerinde yapılmış olan çalışmalarda raporlanan derlemelerden elde edilmiştir. Sadece OSB için yayınlanmış olan prevalans verileri, OSB'lere göre daha uzun zaman periyotlarını içermektedir çünkü spektrumda yer alan hastalık tanıları "Yaygın Gelişimsel Bozukluk, tanımlanmamış" ve "Asperger Sendromu" tanıları sırasıyla 1987 ve 1994'te ortaya konmuştur [24].

Tanı ölçütlerindeki değişiklikler ve OSB konusunda farkındalığın artması nedeniyle, OSB prevalansının geçmiş dönemlere ait karşılaştırmalarını yapmak sağlıklı olmamaktadır. OSB'nin 1960 ve 1970'lerde yapılan çalışmalarda; 10 000 çocuktan 5'inde, 1980 ve 1990'larda; 10 000 çocuktan 4 ile 10'unda, 2000'li yıllarda ise; 10 000 çocuktan 30 ile 50'sinde görüldüğü belirtilmektedir [24, 28]. ABD'de ise 2000'li yılların başından itibaren yaygınlık oranlarının artıp artmadığı belirsizdir [7]. 2011-2012 yıllarını kapsayan okul çağındaki çocuklarda, ebeveyn tarafından bildirilen OSB tanısını tahmin eden Ulusal Çocuk Sağlığı Araştırması'ndan elde edilen verilere göre OSB'nin prevalansı %2'dir [29]. Yine ABD'de 2014-2016 yılları arasında OSB'nin prevelansı %2,4 olarak tespit edilmiştir. Erkek çocuklarda prevalans %3,54 iken kız çocuklarda %1,22 olarak belirtilmiştir [30]. İngiltere'de her yıl için hesaplanan prevalans yaklaşık erkeklerde 3,8 / 1000, kızlarda 0,8 / 1000 oranıyla sabit kalmıştır. Buna göre OSB, erkeklerde kadınlara göre kabaca dört kat daha fazla görülmektedir [8]. Türkiye'de ise OSB prevalansı ile ilgili yapılmış geniş çaplı bir araştırma bulunmamaktadır.

Günümüzde OSB tanısı alan çocuk sayısı artmıştır. Bunda tanısal kriterlerin genişlemesi neden olarak gösterilebilir, fakat bu durumun genel artışa katkısını kanıtlayacak yeterli veri bulunmamaktadır [24]. Sadece 2006-2008 yılları arasında OSB tanısında %23'lük bir artış söz konusudur. Son yirmi yıllık dönemde OSB tanısındaki artış önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Artışın nedenleri arasında, tanı kriterlerindeki değişiklikler, OSB tanımının genişlemesi ve taramaların daha kapsamlı yapılması bulunmaktadır. OSB olarak adlandırılan daha geniş otizm tanımı, daha fazla OSB olgusunun teşhis edilmesine izin vermiştir [2].

2.4. Eşlik Eden Hastalıklar

Eşlik Eden Hastalık (Komorbidite): Komorbidite terimi ilk olarak 1970'de Alvan Feinstein tarafından "ayrı bir ek klinik durumun varlığı" olarak tanımlanmıştır [31, 32]. Komorbidite, iki veya daha fazla hastalığın belirli bir zaman dilimde birlikte bulunmasıdır [33].

Son yıllarda pek çok kronik hastalıkta, özellikle psikiyatrik hastalıklarda komorbidite varlığının önemi üzerinde durulmaktadır. Komorbitelerin görüldüğü hastalarda tedavi protokollerinin belirlenmesi konusunda çalışmalar devam etmektedir [31]. Komorbidite, aynı kişide iki veya daha fazla hastalığın birlikte oluşması olarak da tanımlanmaktadır. OSB'nin değerlendirilmesinde komorbidite, son zamanlarda ele alınan bir konudur [34, 35]. OSB'de komorbidite görülen hasta sayısı arttıkça, buna yönelik tedavilerin sayısı da artmaktadır. Bu durum, OSB ile birlikte görülen hastalıklar üzerinde çalışılacak tamamen yeni bir alanın mevcudiyeti anlamına gelmektedir. Bu alanda çalışılacak konular; OSB'ye eşlik eden hastalıkların çeşitleri, bu hastalıklardaki belirtileri, hangi hastalıkların OSB'ye en çok eşlik ettiği, ortak etiyolojilerin varlığı, bu hastalıklara ait belirtilerin en iyi nasıl değerlendirileceği ve teşhis edileceği şeklindedir [36, 37].

OSB tanısı konan bir kişide ortaya çıkabilecek komorbiditelerin sayısı oldukça fazladır ve çeşitli çalışmalarda farklı komorbiteler bildirilmektedir. Geçmişte, OSB tanılı çocuk ve yetişkinlerdeki tüm psikiyatrik problemler, OSB'nin kendisine atfedilirken artan sayıda çalışma, OSB'ye ek olarak, eşlik eden psikiyatrik bozuklukların da ayrıca değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Dolayısıyla OSB tanısı olan çocukların klinik değerlendirmesinde komorbitelerin de varlığına rutin olarak bakılmalıdır [6,7]. ABD'de yapılan çalışmalarda komorbidite ve psikotrop ilaç kullanımının OSB tanılı bireylerde yaygın olduğu gösterilmiştir [10].

DSM-5 sınıflamasına göre değerlendirilen OSB tanılı çocukların sadece temel otizm belirtilerine değil, aynı zamanda komorbiditelerin varlığı ile ilişkili olarak daha şiddetli belirtilere de sahip olduğu görülmüştür. Bu nedenle komorbidite varlığının prognozu kötü yönde etkilediği düşünülmektedir. İleri dönemlerde hastalık sınıflamasında biyolojik mekanizmaları, klinik sonuçları ve OSB tanılı bireylerin tedaviye cevaplarını

değerlendirebilmek için eşlik eden psikiyatrik bozukluklara göre OSB alt grupları tanımlanması muhtemel gözükmektedir [38, 39].

OSB tanısı konan bireylerin yaklaşık %70'inde en az bir komorbid bozukluk tespit edilmektedir. %41'inde ise iki veya daha fazla eşlik eden hastalık mevcuttur. En sık saptanan tanı anksiyete bozuklukları (%29,2), hiperkinetik bozukluklar (%28,2) ve davranış bozuklukları (%28,1) olarak belirlenmiştir [6, 7].

2.5. Etiyoloji

Araştırmalar ve meta analizler sonucu OSB' nin etiyolojisinde genetik bileşenin çok önemli bir yere sahip olduğu, ayrıca çevresel faktörlerin de buna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. OSB'nin kalıtsal olarak geçtiği belirlenmiş olmasına rağmen, genetik geçiş modeli kesinleşememiştir. Çoklu duyarlılık genlerinin çevre ile etkileşime girdiği, DNA dizilimini değiştirmeden DNA, protein ve RNA'ların fonksiyonunun ve regülasyonunun değişimi ile sonuçlanan durumları içeren epigenetik mekanizmaların rol aldığı yönünde çalışmalar mevcuttur. OSB'ye neden olan durumların yalnızca genetik veya çevresel faktörlerle değil, ikisinin bir arada etki etmesi ile ortaya çıkabileceği üzerinde de durulmaktadır [24, 40, 41].

Gebelik sırasında valproik aside maruz kalan annelerin çocuklarında OSB riskinin artırdığı gösterilmiştir. Deneysel olarak bu ilaca doğum öncesi dönemde maruz bırakılan kemirgenlerde, OSB'deki davranış özellikleri gözlenmiştir [42].

Yapılan son meta-analizlerde ise ileri ebeveyn yaşının çocuklarda OSB görülme olasılığını artırdığından bahsedilmektedir [43].

2.6. Tedavi Yaklaşımları

Çocuklarda OSB'nin geleneksel tedavisi, yoğun davranış terapisi, konuşma terapisi, fizik tedavi, sosyal beceri eğitimi ve danışmanlık gibi özel eğitim hizmetlerini içerir [18]. Tek doğrulanmış tedavi yoğun davranış terapisidir [44].

OSB’nin ana belirtilerinin tedavi edilebilmesi için uygulanan bu davranış ve eğitim terapilerine rağmen çekirdek belirtilerinin tedavisi için tanımlanmış etkili farmakolojik ajanlar bulunmamaktadır [2-5]. OSB tedavisinde tamamlayıcı ve alternatif tıp yaklaşımlarının kullanımı da yaygın olarak bildirilmektedir ancak bunlar etkinliği kanıtlanmış çalışmalar değildir [45].

OSB’de yaygın olarak kullanılan psikotrop ilaçlar, eşlik eden hastalıklardaki davranışsal bulguları azaltır, davranış ve eğitim terapilerine uyumu kolaylaştırabilir, fakat yine de bu ilaçlar OSB'nin çekirdek belirtilerine etkili değildir ve komorbidite varlığında verilen psikotrop ilaç tedavisinin rolü ile ilgili tartışmalar devam etmektedir [46, 47].

OSB’de reçete edilen ilaçlar genellikle, sık görülen komorbiteler arasından; kısa dikkat süresi, hiperaktivite, uyku problemleri, tekrarlayıcı davranışlar, endişeli duygudurum, ajitasyon, saldırganlık, yıkıcı ve kendine zarar verici davranışlara yöneliktir [3-5]. OSB’de farmakolojik tedavi yaklaşımları komorbiditelerin belirtilerini gidermeyi hedeflemektedir. Dolayısıyla OSB olmaksızın tek başına bir hastalık olarak karşılaşılan bu hastalıkların tedavisinde kullanılan etkin maddeler OSB’de benzer belirtilerin görüldüğü durumlarda da kullanılmaktadır. Örneğin, OSB’de görülen tekrarlayıcı davranışlar ile Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB)’de görülen davranışlar arasında bazı benzerlikler vardır. OKB’de tekrarlayıcı davranışları önleyen SSRI, OSB’de de bu tekrarlayıcı davranışları hedeflemek için kullanılabilir. Bununla birlikte, OSB ile ilişkili tekrarlayıcı davranışların OKB'nin kompulsif belirtilerine benzer olan davranışsal modelini temsil edip etmediği hala belirsizdir [48].

OSB’de görülen ve çekirdek belirtilerinden biri olan tekrarlayıcı davranışların, serotonin sistemindeki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu düşünceden yola çıkarak yapılan çalışmalarda SSRI grubundan fluvoksaminin OSB tanılı erişkinlerde etkili olduğu gösterilmiştir. OSB tanılı 5-17 yaşlarındaki çocuk ve ergenlerde tekrarlayıcı davranışların iyileştirilmesi için fluoksetin ve sitalopram kullanılmaktadır [49, 50]. OSB tanılı 2-6 yaşlarındaki çocuklarda buspiron (bir 5-HT_{1A} parsiyel agonisti) denemesi de erken beyin gelişiminde serotoninin bilinen trofik etkileri ile uyumlu, sınırlı ve tekrarlayıcı davranışlarda iyileşme göstermiştir [51].

Davranış bozukluklarında FDA tarafından bir atipik antipsikotik olan risperidonun üç yaştan itibaren kullanımına onay verilmiş ve klinik kullanımda sık tercih edilen ilaçlardan biri olmuştur. Günümüzde OSB'de saldırganlık ve irritabilitenin tedavisi için de ABD'de en sık kullanılan iki atipik antipsikotik ilaç risperidon ve aripiprazoldür [52]. Her ikisi de hem dopamin D_2 ve hem de 5-HT_{2A} reseptör antagonistleridir. Yan etkilere bakıldığında sedasyon, iştah artışı, kilo alımı, ekstrapiramidal yan etkiler görülmektedir. Diğer atipik antipsikotikler; ketiyapin, ziprasidon ve olanzapindir. Hiperkinetik bozukluk tedavisinde genellikle etkili olan metilfenidat ve diğer uyarıcı ilaçlar dopamin geri alım inhibisyonu yaparlar. OSB tanılı hastalarda hiperkinetik bozukluk belirtileri için de etkili olabilirler, ancak dikkati artırsalar ve hiperaktiviteyi azaltsalar bile, irritabiliteye neden olabilirler [53]. Alfa 2 adrenerjik reseptör agonisti olan guanafasin ve klonidin de hiperkinetik bozukluğun belirtilerinde alternatif tedavi seçeneğini oluştururlar ve uykunun düzenlenmesinde faydalı olurlar [54]. Atomoksetin de OSB tanılı çocuklarda hiperkinetik bozukluk belirtileri için kullanılan bir norepinefrin geri alım inhibitörüdür [55].

OSB tedavisinde geçerli etki mekanizmasına sahip yeni bileşikler denenmektedir (Çizelge 2.2) fakat bu ilaçların güvenliliği veya etkililiği için sınırlı sayıda kanıt bulunmaktadır. OSB'de eksik olan gama aminobütirik asit (GABA) aktivitesine karşı GABAerjik bileşiklerden benzodiazepinler, bir baklofen türü olan arbaklofen de kullanılmaktadır [56]. Azaltılmış GABA aktivitesine ve dolayısıyla OSB'de eksitatör inhibitör aktivite oranının artmasına bağlı olarak, Alzheimer Hastalığı'nın tedavisi için kullanılan bir glutamat reseptörü antagonisti olan memantinin, daha iyi bir sosyal etkileşim ve iletişim sergilenmesine yardımcı olduğu bildirilmiştir [57]. Bir antihipertansif olan ve aynı zamanda kortikal nöronlarda hücre içi kloru azaltarak GABA inhibisyonu yapan bumetanit de denenmekte olan etkin maddelerden biridir [58]. OSB'deki bazal ön beyin ve kortekste hem muskarinik hem de nikotinik asetilkolin reseptörlerinin azalmış olduğu bilindiği için asetilkolinesteraz inhibitörleri de denenmektedir. Donepezilin davranışlarda ve REM uykusunda iyileşmeler sağladığı, ancak hafif yan etkileri olduğu gösterilmiştir [59]. Galantamin, çeşitli denemelerde ve risperidon ile birlikte kullanıldığında, irritabilite ve sosyal davranışlardaki bozukluğu azaltmada etkili olmuştur ve iyi tolere edilmiştir [60].
OSB tanılı çocuk ve ergenlerde, düşük dozlarda buspiron, irritabiliteyi tedavi etmek için risperidon ile birlikte verildiğinde plaseboya üstün bulunmuştur [61].

OSB'de deneysel olarak uygulanan yeni tedavilerin özetlendiği tablo Çizelge 2.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.2. OSB için yeni ilaç seçenekleri [18]

Etkin madde	Tanım	Kanıtlanmış Etkisi
Arbaklofen	$GABA_B$ reseptör agonisti	Sosyal davranışta iyileşme, huzursuzlukta azalma [56]
Buspiron	$5\text{-}HT_{1A}$ reseptör parsiyel agonisti	Kısıtlayıcı davranışlar, tekrarlayıcı hareketler ve huzursuzlukta azalma
Bumetanit	Kıvrım diüretiği	OSB'de GABA inhibisyonunda artış [58]
Kurkumin	Fenol türevi; anti-inflamatuar	Hayvan modelinde etkili [62, 63]
Donepezil	Asetilkolinesteraz inhibitörü	Davranışlarda, REM uykusunda iyileşme [59]
Folinik asit	Tetrahidrofolik asit türevi	OSB belirtilerinde iyileşme [64]
Galantamin	Asetilkolinesteraz inhibitörü	Risperidon kombinasyonunda azalmış irritabilite [60]
Insulin benzeri büyüme F-1	MSS gelişiminde kritik faktör	OSB belirtilerinde iyileşme [65]
Luteolin	Antioksidan, antiinflamatuvar	Davranışlarda pozitif değişim [66]
Memantin	NMDA reseptör antagonisti	Değişken OSB belirtileri [57, 67]
Metil B12	Hücresel metilasyon kofaktörü	Klinik deneyde olumlu sonuçlar [68]
N-asetilsistein	Mukolitik, apoptozu önleyici	Psikiyatrik belirtilerde azalma [69, 70]
Oksitosin	Nöropeptid	Sosyal biliş ve bakışlarda gelişme [71, 72]
Propranolol	Beta adrenerjik reseptör antagonisti	Anksiyolitik [73]
Rivastigmin	Asetilkolinesteraz inhibitörü	Konuşma ve davranışlarda gelişme [74]
Sulforafan	İzotiyosiyanat, brokoli filiz özü	Önemli klinik yararlar [75, 76]
Tetrahidrobiyopterin	Nörotransmitter kofaktörü	OSB çekirdek belirtilerinde azalma [77]

3. ARAÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yöntemi

Gözlemsel araştırmalar tanımlayıcı ve analitik olarak ikiye ayrılmaktadır. Tanımlayıcı araştırma, bir hastalığın bir nüfusta ortaya çıkışının tanımlanması ile sınırlıdır ve genellikle epidemiyolojik incelemedeki ilk adımı oluşturur [18]. Gözlemsel araştırma yöntemlerinden tanımlayıcı araştırma grubunda olan bu çalışmada, tanımlayıcı araştırmanın ölçütleri olan cinsiyet, yaş, yer ve zaman gibi veriler değerlendirilerek OSB'de 0-24 yaş grubunda psikotrop ilaç kullanımına ilişkin mevcut durum ortaya koyulmaya çalışıldı.

SBÜ Ankara Numune SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.04.2018 tarihinde alınan etik kurul onayı sonrası Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK)'ya yapılan başvuru ile RBS'de yer alan OSB'ye ait veriler talep edildi. Veri talebi; 2013-2016 yıllarında Türkiye'de, OSB tanılı, 0-24 yaşta ICD-10 koduna göre beş tanıdan birinin yazılmış olduğu reçeteleri ve bu ICD-10 kodlarına aşağıda belirtilen 14 komorbiditeden en az birinin eklenmiş olduğu reçeteleri kapsamaktaydı.

OSB reçetelerinde yer alan ve çalışma kapsamına alınan komorbiditeler:

1. Hiperkinetik bozukluklar (ICD-10 F90)
2. Davranış bozuklukları (ICD-10 F91, F92)
3. Anksiyete Bozuklukları/ Emosyonel Bozukluklar (ICD-10 F40, F41, F93)
4. Depresif Bozukluklar (ICD-10 F32, F33, F41.2, F43.2)
5. Bipolar Bozukluk (ICD-10 F31)
6. Obsesif kompulsif bozukluk (ICD-10 F42)
7. Yeme Bozuklukları (ICD-10 F50.0, F50.1, F50.2, F50.3, F50.4, F50.8, F50.9)
8. Tik Bozuklukları (ICD-10 F95)
9. Psikotik Bozukluklar (ICD- 10 F20-F22, F25)
10. Disleksi, Diskalkuli (Özel öğrenme güçlüğü) (ICD-10 F81)
11. Eliminasyon Bozuklukları (ICD-10 F98.0, F98.1)
12. Uyku Bozuklukları (ICD-10 F51, G47)
13. Zeka Geriliği (ICD-10 F70- F79)
14. Epilepsi (ICD-10 G40, G41)

Bu reçetelerde ayrıca; ilaç etkin maddeleri, yaşa göre etkin maddeler, cinsiyete göre reçete sayısı, il bazında verilen reçete sayısı, hekimlerin uzmanlık dallarına göre oluşturdukları reçetelerin sayıları istendi. TİTCK tarafından veri talebi olumlu karşılandı ve excel formatında e-posta ile gönderildi.

Reçete sahibinin adı, soyadı ve T.C. kimlik numarasının araştırma başvurusu yapan araştırmacılara açıklanması "Kişisel Verilerin Korunması" kanununa aykırı olduğu için kişilere yönelik tekil veri tarafımıza teslim edilmedi. Çalışmada; istatiksel değerlendirmede kullanılan veriler, hastalara hekimler tarafından yazılmış olan reçete sayıları ve bu reçetelerdeki toplam ilaç sayısı üzerinden elde edildi.

Çalışma Evreni

2013-2016 yılları arasında 0-24 yaş grubu için OSB tanısı yazılmış olan 34 066 adet reçete vardı. Bu tanıların olduğu reçetelerde toplam 60 485 kalem ilaç reçete edildiği, ATC kodu N (Nervous) olan ilaçların ise 47 034 adet olduğu görüldü.

N kodu almış olan fakat psikotrop etkili etkin madde grubunda olmayan toplam 1 409 etkin madde; asetilsalisilik asit, asetilsalisilik asit kombinasyonları, kodein ve ibuprofen, kodein ve diğer non-opioid analjezikler, eletriptan, ergotamin kombinasyonları, lidokain, lidokain kombinasyonları, metamizol sodyum, parasetamol, parasetamol kombinasyonları gruplamaya dahil edilmedi. ATC sistemine göre "N" kodu olan ve ayrıca psikotrop etkili etkin madde grubunda bulunan ilaçlar tarandı. Bunların içinde psikotrop etkili etkin madde grubunda 45 624 tane ilaç olduğu, 72 adet değişik psikotrop etkili etkin maddenin reçete edildiği ve etkin maddelerin 12 grupta toplandığı görüldü. Bu 12 grupta antidepresanlar, anksiyolitikler, dopaminerjikler, antipsikotikler, psikostimülanlar, antikolinerjikler, antiepileptikler, vertigo ilaçları, antidemans ilaçlar, alkol bağımlılığı ilaçları, parasempatomimetikler ile hipnotik ve sedatifler bulunmaktaydı.

ICD-10 kodlu tanıların etkin madde gruplarına, etkin maddelere, yaş gruplarına, yıllara, komorbiditeye göre dağılımı; komorbiditelerin tanıya, etkin madde gruplarına, etkin maddelere, yaşa, yıllara göre dağılımı; reçetelerde tanı, yaş, cinsiyet, yıl, il ve reçete yazan

hekimlerin uzmanlık dallarının dağılımı sayı ve yüzde olarak belirlendi. Elde edilen bulgular çizelge ve grafik haline getirildi.

3.2. İstatistiksel Analizlerde Kullanılan Testler

İstatiksel analizlerde ikili karşılaştırmalar için, kategorik değişkenlerin tek değişkenli analizlerinde Ki-kare Testi, Fisher Kesin Olasılık Testi, sürekli değişkenlerin tek değişkenli analizlerinde; Student'ın *t* Testi ve Wilcoxon İşaretli Sıra Testi, parametrik varsayımlarını karşılamalarına göre uygun olanlar seçilerek kullanıldı.

Katagorik değişkenler olan 0-24 yaş arası dönem yaş grupları ve ICD-10 kodlu tanıların istatiksel analizde çalışılabilmesi için nümerik olarak kodlaması yapıldı.

Çizelge 3.1. Tanı grupları ve kodlama

	Kod
Asperger Sendromu	1
Atipik Otizm	2
Çocukluk Çağı Otizmi	3
Diğer Yaygın Gelişimsel Bozukluk	4
Yaygın Gelişimsel Bozukluk, tanımlanmamış	5

Çizelge 3.2. Yaş grupları ve kodlama

Yaş Grupları	Kod
<=3	1
4-6	2
7-12	3
13-18	4
19-24	5

Çok değişkenli analizlerde; çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi, ilaç kullanımı bakımından ilgili risk faktörlerini incelemek için kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda anlamlı bulunan değişkenler lojistik modele dahil edildi. Hesaplamalarda birinci tip hata oranı alfa 0,05 kabul edildi. İstatistiksel analizler R 3.5.0 (R Core Team, 2018) yazılımı kullanılarak yapıldı. Tablolar Microsoft Excel ile oluşturuldu.

4. BULGULAR

2013-2016 yılları arasında 0-24 yaş grubunda OSB için reçete edilmiş olan 34 066 adet reçetede toplam 60 485 kalem ilaç mevcuttur. ATC kodu N olan ilaçların sayısı 47 034, bunların içinde psikotrop ilaç grubunda olanlar ise 45 624 adettir. OSB tanılı 34 066 reçetedeki 60 485 ilacın %75,43'ü psikotrop ilaçtır. OSB tanısı ve komorbiditelerin beraber bulunduğu reçetelerde psikotrop ilaç sayısı ise 3 478'dir. Bu sayı reçete edilen psikotrop ilaçların %7,6'sıdır. OSB tanısı yazılmış olan bütün reçetelerde yer alan psikotrop etkin maddeler değerlendirildiğinde; yüzde dağılıma göre %1'in üzerinde reçete edilmiş olan 12 değişik psikotrop etkin madde bulunmaktadır.

4.1. İstatistiksel Analizlerde Kullanılan Testlere İlişkin Bulgular

Çizelge 4.1. Psikotrop ilaç reçete edilen ve edilmeyen ICD-10 kodlu tanıların sayıları ve yüzde oranları

Değişken	Psikotrop ilaç reçete edilen		Psikotrop ilaç reçete edilmeyen		Toplam		p. değeri
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
ICD-10 Kodlu Tanı	45 624	75,43	14 861	24,57	60 485	100	<0,001
Asperger Sendromu	1 269	2,78	218	1,47	1 487	2,46	
Atipik Otizm	12 026	26,60	3 694	24,86	15 720	25,99	
Çocukluk Çağı Otizmi	26 737	58,60	9 111	61,31	35 848	59,27	
Diğer Yaygın Gelişimsel Bozukluk	3 067	6,72	744	5,01	3 811	6,30	
Yaygın Gelişimsel Bozukluk, tanımlanmamış	2 525	5,53	1 094	7,36	3 619	5,98	

Bağımlı değişken olan psikotrop ilaç reçete edilme durumu, bağımsız değişken olan tanı grubuna göre değerlendirildiğinde; psikotrop ilaç reçete edilmesi ile tanı grupları arasında anlamlı ilişki mevcuttur. Tabloya göre; 0-24 yaş grubu için OSB tanılı reçetelerde yer alan 60 485 ilacın %75,43'ü psikotrop ilaçtır.

Çizelge 4.2. Psikotrop ilaç reçete edilen ve edilmeyen yaş gruplarının sayıları ve yüzde oranları

Değişken	Psikotrop ilaç reçete edilen		Psikotrop ilaç reçete edilmeyen		Toplam		p. değeri
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Yaş Grupları	45 624	75,43	14 861	24,57	60 485	100	<0,001
<=3	1 211	2,65	1 517	10,21	2 728	4,51	
4-6	6 891	15,10	3 824	25,73	10 715	17,72	
7-12	16 803	36,83	4 426	29,78	21 229	35,10	
13-18	15 111	33,12	3 406	22,92	18 517	30,61	
19-24	5 608	12,29	1 688	11,36	7 296	12,06	

Bağımlı değişken olan psikotrop ilaç reçete edilme durumu, bağımsız değişken olan yaş grubuna göre değerlendirildiğinde; psikotrop ilaç reçete edilmesi ile yaş grupları arasında anlamlı ilişki mevcuttur.

4.2. Lojistik Regresyon Testine İlişkin Bulgular

Çizelge 4.3. Psikotrop ilaç reçete edilme durumuna göre ICD-10 kodlu tanı gruplarının olasılılık oranları

Değişken	Odds Ratio (OR)	Güven aralığı	p. değeri
Atipik Otizm	0,69	0,59 – 0,80	<0,001
Çocukluk Çağı Otizmi	0,60	0,52 – 0,70	<0,001
Diğer Yaygın Gelişimsel Bozukluk	0,89	0,75 – 1,05	0,175
Yaygın Gelişimsel Bozukluk, tanımlanmamış	0,49	0,42 – 0,58	<0,001

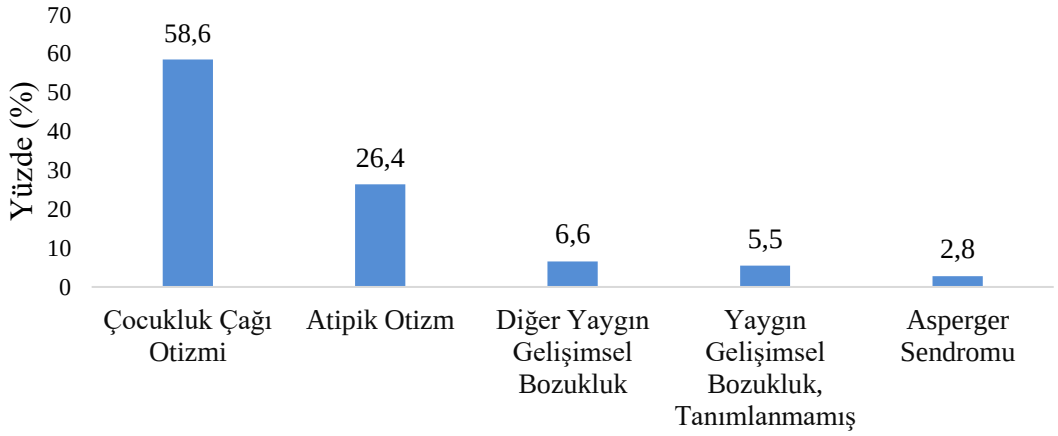
Lojistik model sonuçları incelendiğinde OR değerleri 1 kodlu tanı olan Asperger Sendromu'na göre kıyaslanmıştır. Örneğin Atipik Otizm tanısında (tanı=2) psikotrop ilaç reçete edilme durumu Asperger Sendromu'na (tanı=1) göre 0,69 (güven aralığı 0,59 – 0,80; p<0,001) kat daha azdır. Çizelge 4.3 incelendiğinde dört tanı grubunda anlamlı şekilde Asperger Sendromuna göre göre ilaç reçete edilme durumu daha azdır. Bu sonuçlara bakıldığında; Asperger Sendromuna göre Atipik Otizm ilaç reçete edilme durumu en düşük olan gruptur.

Çizelge.4.4. Psikotrop ilaç reçete edilme durumuna göre yaş gruplarının olasılılık oranları

Değişken	Odds Ratio(OR)	Güven aralığı	p.değeri
4-6 yaş	2,27	2,08 – 2,47	<0,001
7-12 yaş	4,79	4,41 – 5,20	<0,001
13-18 yaş	5,54	5,09 – 6,03	<0,001
19-24 yaş	3,96	3,60 – 4,35	<0,001

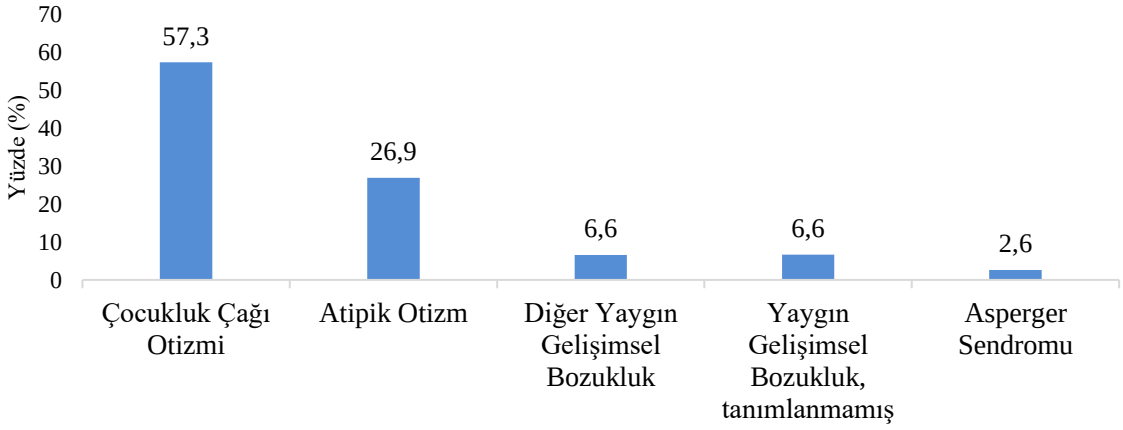
Lojistik model sonuçları incelendiğinde OR (Odds Ratio) değerleri 1 kodlu tanı olan üç yaş altı gruba göre kıyaslanmıştır. Örneğin 4-6 yaş arası grup (yaş sınıf=2) psikotrop ilaç reçete edilme durumu üç yaş altı gruba göre (yaş sınıf=1) 2,27 (güven aralığı 2,08-2,47; p<0,001) kat daha fazladır. Çizelge 4.4 incelendiğinde tüm yaş guplarında anlamlı şekilde 3 yaş altı gruba göre ilaç reçete edilme durumu daha fazladır. Bu sonuçlara bakıldığında; 3 yaş altı gruba göre 13-18 yaş grubu, ilaç reçete edilme durumu en yüksek olan gruptur.

4.3. ICD-10 Kodlu Tanılara İlişkin Bulgular



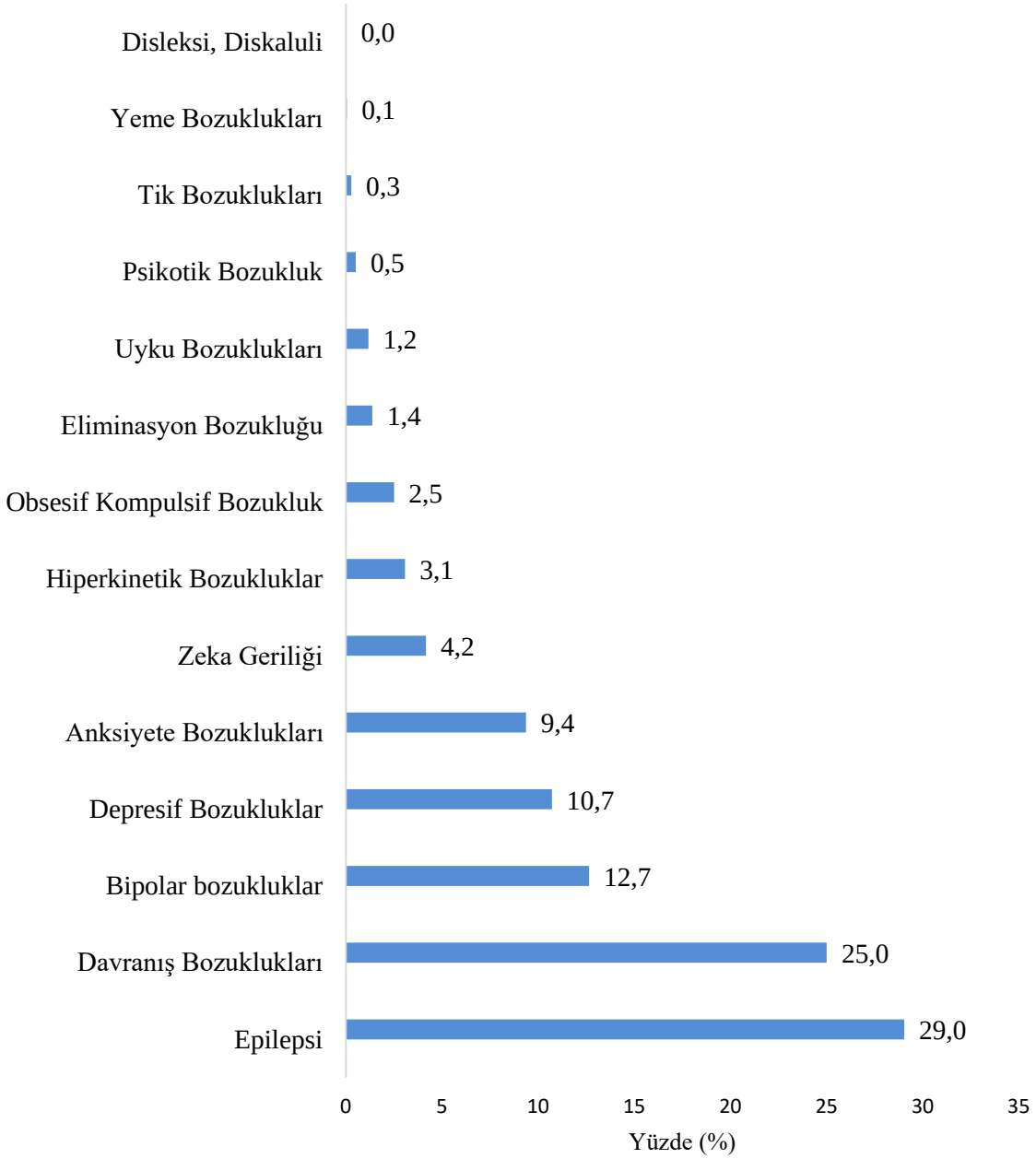
Şekil.4.1. Psikotrop 45 624 ilaç için yazılan ICD-10 kodlu tanıların yüzde dağılımı

4.4. Komorbiditelerin ICD-10 Kodlu Tanılara GöreYüzde Dağılımına İlişkin Bulgular



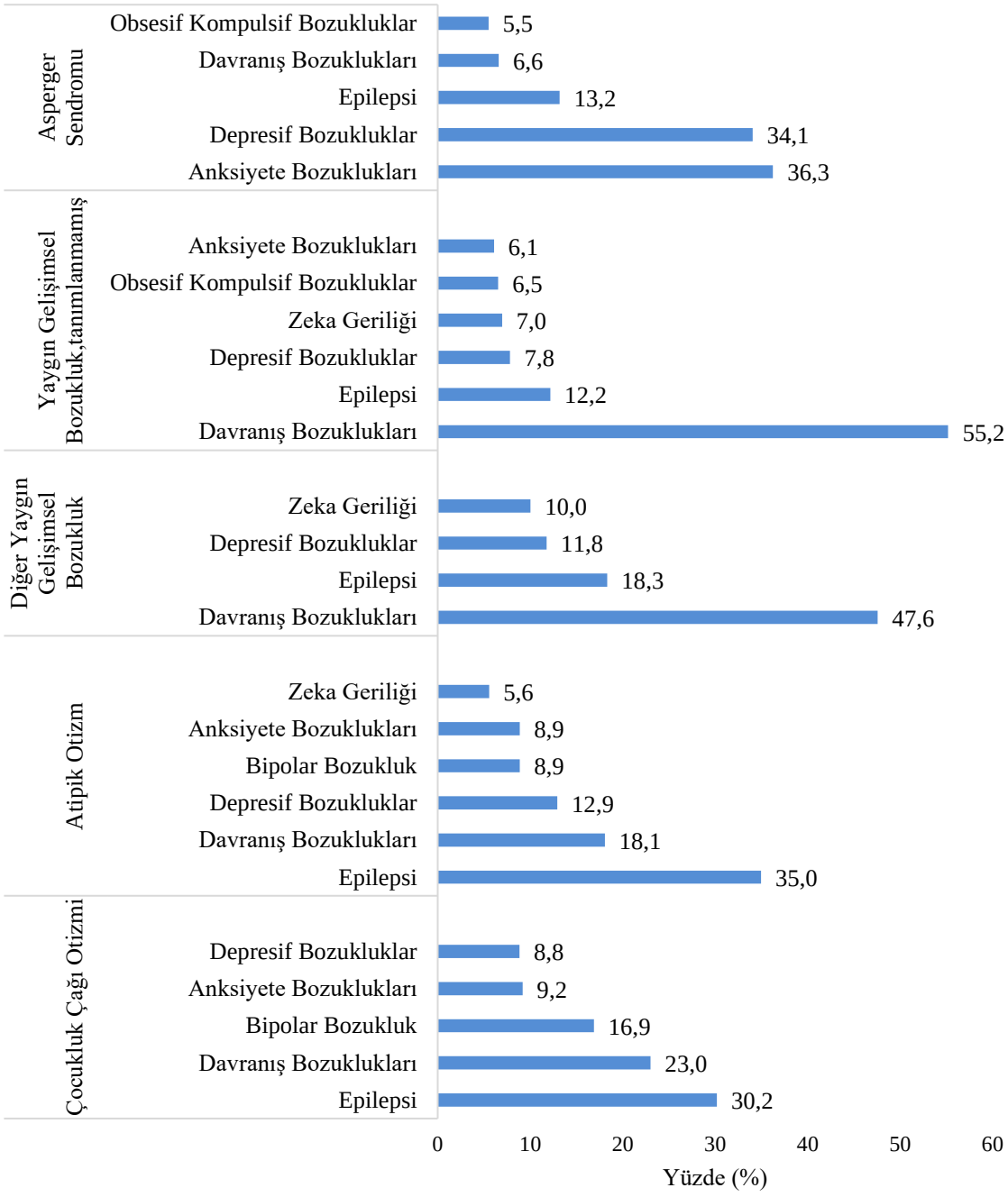
Şekil.4.2. OSB tanısına komorbiditelerin eklenmiş olduğu reçetelerde yer alan 3 478 psikotrop ilacın ICD-10 kodlu tanılara göre dağılımı

Çocukluk Çağı Otizmi, reçete edilen toplam 45 624 psikotrop ilaç için ve komorbidite tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde yer alan 3 478 psikotrop ilaç için; her iki grupta da % 50'nin üzerinde en fazla yazılan tanıdır. Bunu, Atipik Otizm izlemekte, diğer tanılar daha düşük oranda yer almaktadır.



Şekil.4.3. OSB tanısına komorbiditelerin eklenmiş olduğu reçetelerde yer alan 3 478 psikotrop ilacın komorbiditelere göre dağılımı

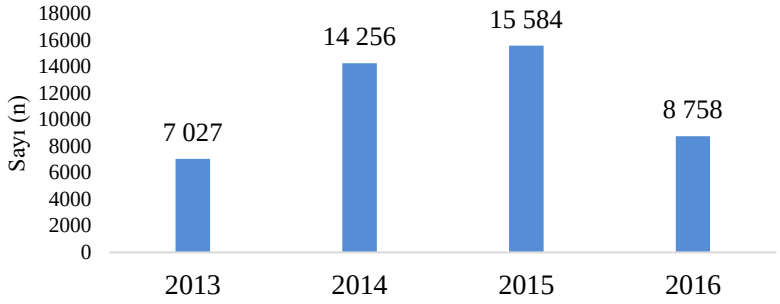
OSB tanısına komorbidite tanısı eklenmiş reçetelerde yer alan 3 478 psikotrop ilacın komorbiditelere göre dağılımı değerlendirildiğinde; epilepsi ve davranış bozuklukları en fazla yazılan komorbidite olmuştur. Davranış bozukluklarının, OSB'de görülebilen bir komorbidite olabileceği gibi, OSB bulguları arasında yer alan irritabilite belirtisini de kapsayan bir tanı olarak hekimler tarafından sıkça yazılmış olması mümkündür.



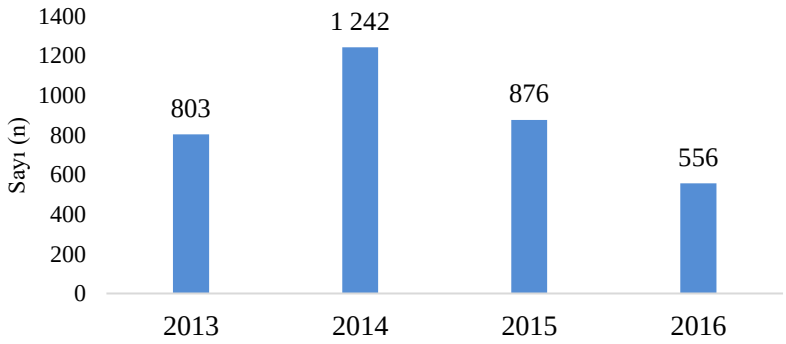
Şekil.4.4. OSB tanısına komorbiditelerin eklenmiş olduğu reçetelerde yer alan 3 478 psikotrop ilaç için komorbiditelerin ICD-10 kodlu tanılara göre dağılımı

Epilepsi; Çocukluk Çağı Otizmi ve Atipik Otizm'de ilk sırada yer alırken Diğer Yaygın Gelişimsel Bozukluk ve Yaygın Gelişimsel Bozukluk, tanımlanmamış için ikinci sıradadır. Bu iki hastalık için en çok yazılan komorbidite; davranış bozuklukları, Asperger Sendromu için ise anksiyete bozukluklarıdır.

4.5. Reçete edilen 45 624 Psikotrop İlacın 2013-3016 Yıllarına Göre Yüzde Dağılımına İlişkin Bulgular



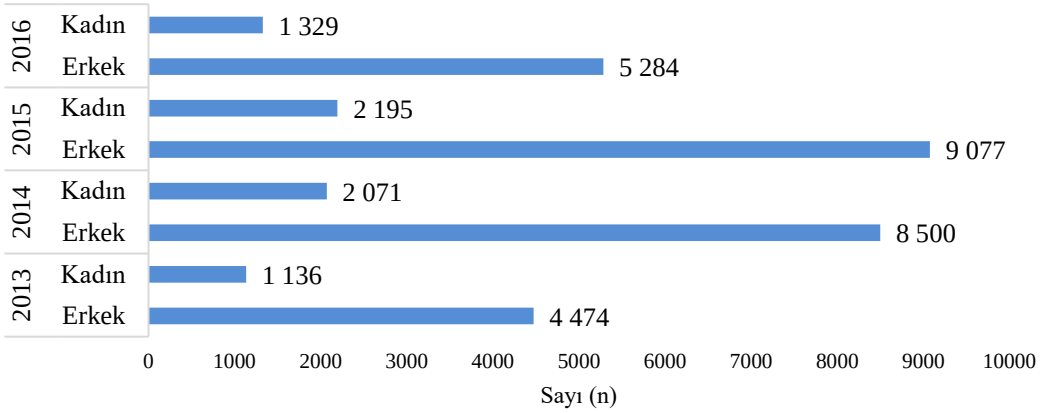
Şekil.4.5. OSB tanısı ile reçete edilen 45 624 psikotrop ilacın yıllara göre dağılımı



Şekil.4.6. OSB tanısına komorbiditelerin eklenmiş olduğu reçetelerde yer alan 3 478 psikotrop ilacın yıllara göre dağılımı

Yıllara ilişkin reçete sayıları değerlendirildiğinde; 45 624 psikotrop ilaç için, 2013 yılına göre 2014 yılında reçete sayısı 2,02 kat daha fazladır. 2015 yılına göre 2016 yılında ise 1,77 kat daha azdır. Yine komorbidite tanısı eklenmiş reçetelerde yer alan 3 478 psikotrop ilaç için de, 2013 yılına göre 2014 yılında reçete sayısı 1,54 kat daha fazla; 2015 yılına göre 2016 yılında ise 1,57 kat daha azdır. 2013 yılında reçete sayısının 2014 yılına göre az olması, 2012 yılında E-reçete uygulamasının başlaması ve 2013 yılının ilk dönemlerinde bazı sağlık kuruluşlarının RBS'ye entegrasyonunda veya hekimlerin adaptasyon sürecinde aksaklıklar yaşanmasından kaynaklanabilir. Her iki grupta da 2014 yılındaki düşme ise mevcut verilerle açıklanamamaktadır.

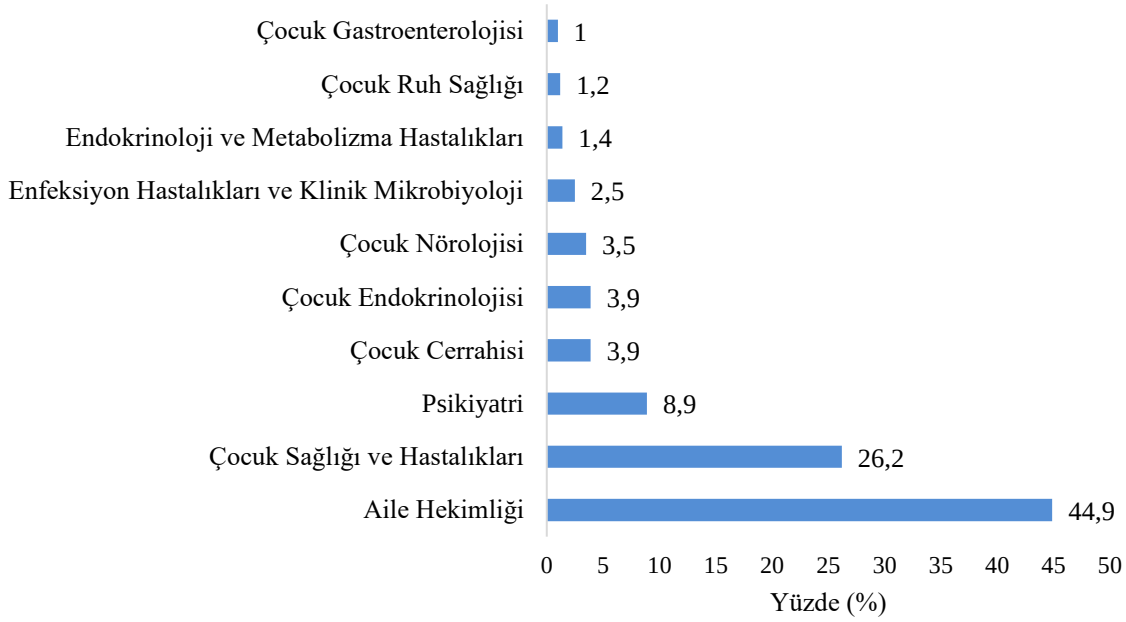
4.6. Cinsiyetin Yüzde Dağılımına İlişkin Bulgular



Şekil.4.7. OSB tanısı almış hastalara 2013-2016 yılları arasında yazılan reçetelerin cinsiyete göre dağılımı

2013-2016 yılları arasında kadın ve erkek cinsiyete yazılan reçete sayıları değerlendirildiğinde; erkek cinsiyete yazılan reçete sayısı, 2013 yılında 3,93 kat; 2014 yılında 4,10 kat; 2015 yılında 4,13 kat; 2016 yılında 3,97 kat daha fazladır. 2013-2016 yıllarında, OSB tanısı ile erkek cinsiyete yazılan reçete sayısı ortalama 4,03 kat daha fazladır. Yıllar içerisinde reçete sayıları değişmesine rağmen OSB'nin erkek cinsiyette yaklaşık 4 kat fazla görülme durumu sabit kalmıştır ve bu veri litaratürle uyumludur [8].

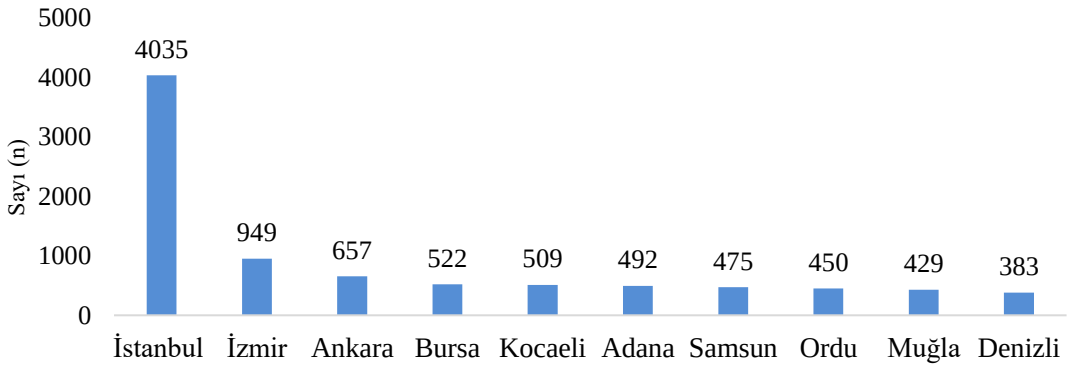
4.7. Hekim Uzmanlık Dallarının Yüzde Dağılımına İlişkin Bulgular



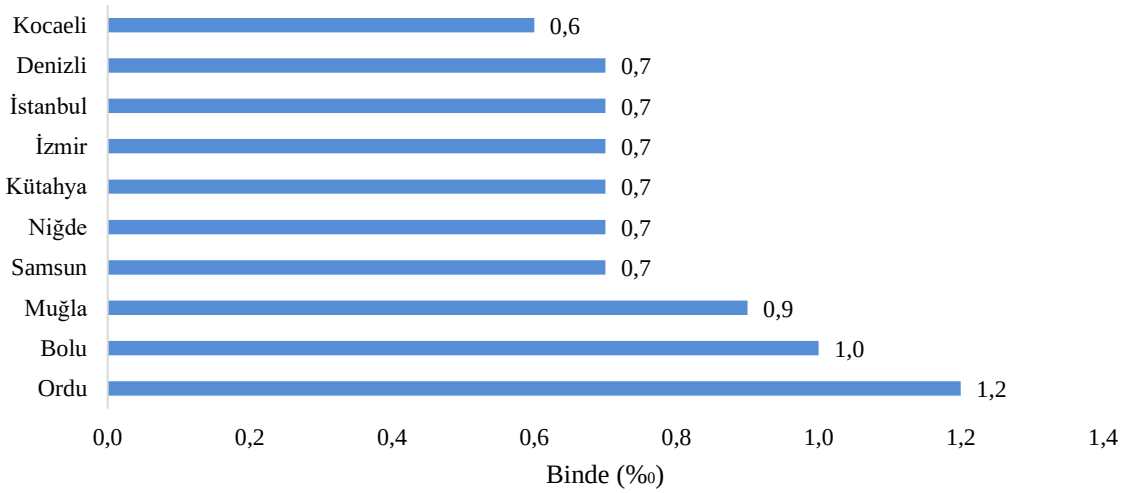
Şekil.4.8. OSB tanısı ile reçete yazan hekimlerin uzmanlık dallarının yüzde dağılımı

2013-2016 yıllarında reçete yazan hekimlerin uzmanlık dalları değerlendirildiğinde; reçetelerin yarısına yakın bir kısmını aile hekimlerinin yazdığı görülmektedir. OSB'nin ilk tanısı daima bir çocuk ruh sağlığı hekimi tarafından konulmakta ve tanıya ilişkin sağlık raporu da sadece çocuk ruh sağlığı hekimleri tarafından verilmektedir. Ülkemizde, kronik hastalığı olan hastalara ilaç teminini kolaylaştırmak için düzenlenen ve sistemde kayıtlı olan sağlık raporu ile hekimler kronik hastalık ilaçlarını reçete edebilmektedir. Aile hekimlerinin çalıştığı birimlerin düşük nüfuslu küçük yerleşim yerlerinde dahi bulunması, hastaların daha kolay erişim sağlamaları sebebi ile çocuk ruh sağlığı hekimleri tarafından reçete edilmiş ilaçların tekrar reçete edilmesi için aile hekimlerinin tercih edilmesi oranı yükseltmiş olabilir.

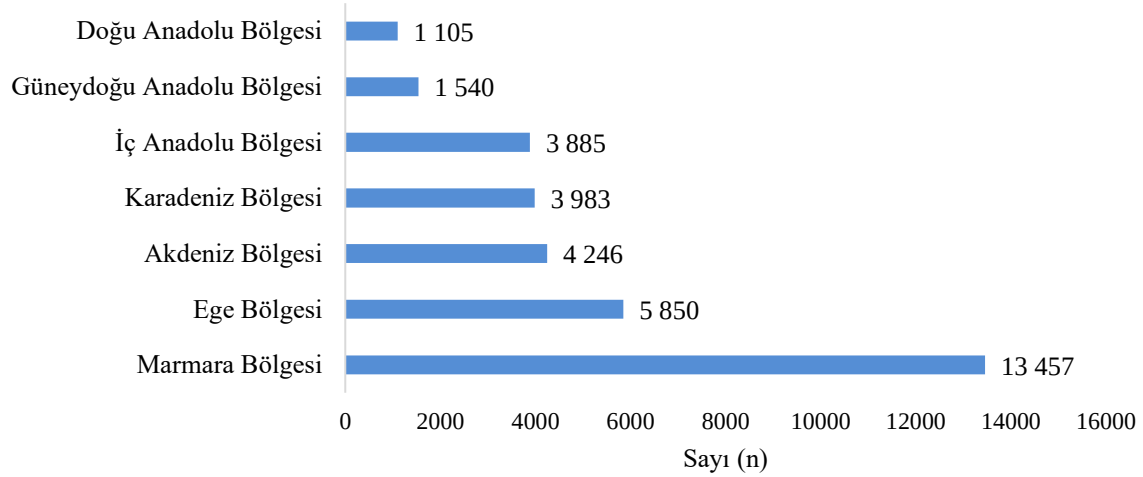
4.8. Coğrafi Bölgelerin Yüzde Dağılımına İlişkin Bulgular



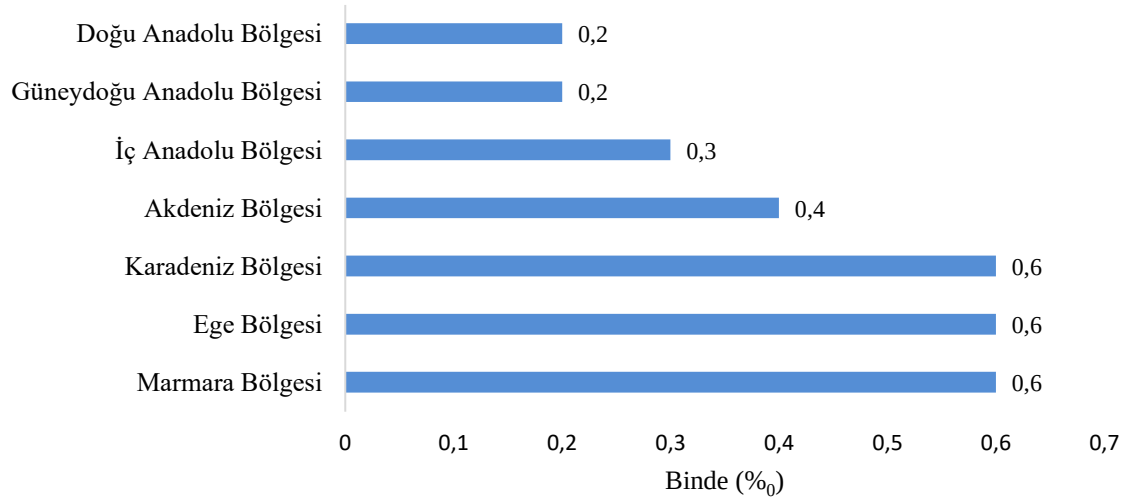
Şekil.4.9. OSB tanısı ile en çok reçete yazılmış olan on ilde reçete sayısı dağılımı



Şekil.4.10. Kişi başı nüfusa göre OSB tanısı ile en çok reçete yazılmış olan on ilde bin kişiye düşen reçete sayısı



Şekil.4.11. OSB tanısı yazılmış olan reçete sayılarının coğrafi bölgelere göre dağılımı

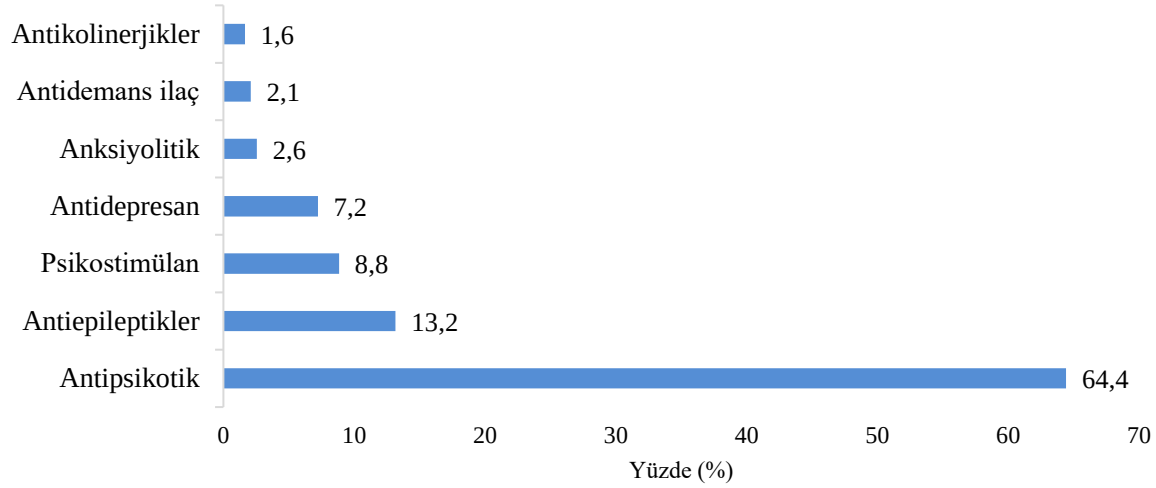


Şekil.4.12. Kişi başı nüfusa göre OSB tanısı ile en çok reçete yazılmış olan coğrafi bölgelerde bin kişiye düşen reçete sayısı

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK)'ten "yıllara göre il nüfusları" alınmış il ve bölge düzeyindeki kişi başı nüfusa göre reçete yazılma oranları belirlenmiştir [78]. OSB tanısı ile en çok reçete yazılmış olan 10 ildeki reçete sayısı dağılımına göre; İstanbul bir megapol olması nedeni ile en çok reçete yazılan ildir. Kişi başı nüfusa göre OSB tanısı ile en çok reçete yazılmış olan 10 il içinde iseİstanbul'un sıralamada çok geride kaldığı görülmektedir. İlk üç sırada Ordu, Muğla ve Bolu illeri bulunmaktadır. Bölge düzeyinde yapılan dağılımda Marmara Bölgesi İstanbul'u içermesi nedeni ile en fazla reçete yazılan bölgedir. Kişi başı nüfusa göre yapılan coğrafi bölge değerlendirmesinde ise Marmara ile birlikte Ege ve Karadeniz bölgeleri de aynı oranlarla ilk üç sıralamada yer almaktadır. İl düzeyinde ve bölgesel düzeyde görülen bu farklılıklar; gözlemsel çalışmaların bir alt grubu

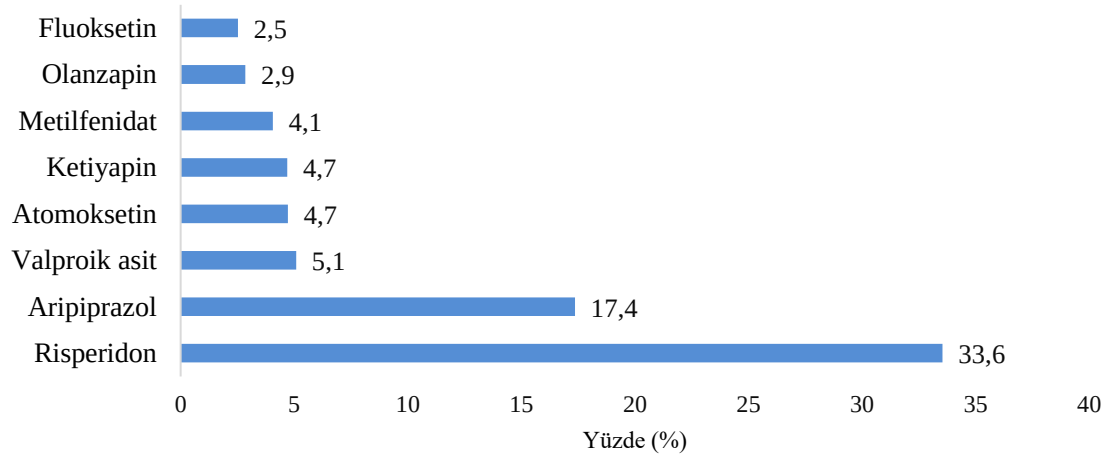
olan bu tanımlayıcı çalışmada mevcut durum olarak ortaya konmakla birlikte ileri dönemlerde, nedensel analize yönelik analitik çalışmalar yapılabilir.

4.9. Etkin Maddelerin Yüzde Dağılımına İlişkin Bulgular



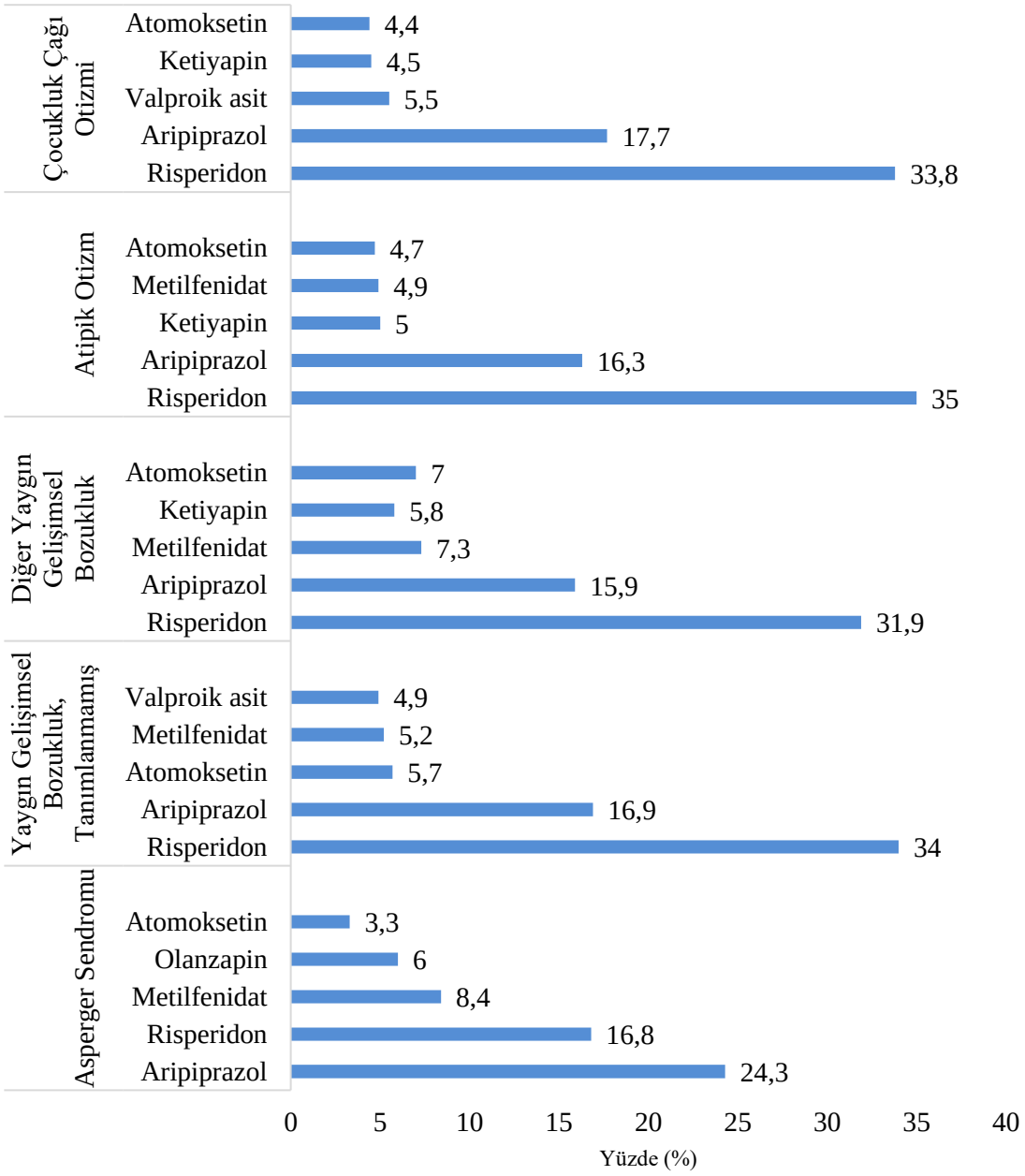
Şekil.4.13. OSB tanısı yazılmış olan reçetelerde psikotrop 45 624 ilaç içerisinde en çok reçete edilen etkin madde gruplarının dağılımı

Antipsikotikler OSB tanılı reçetelerde en yakın oranda bulunan antiepileptiklere göre 4,9 kat daha çok reçete edilen psikotrop etkin madde grubudur.



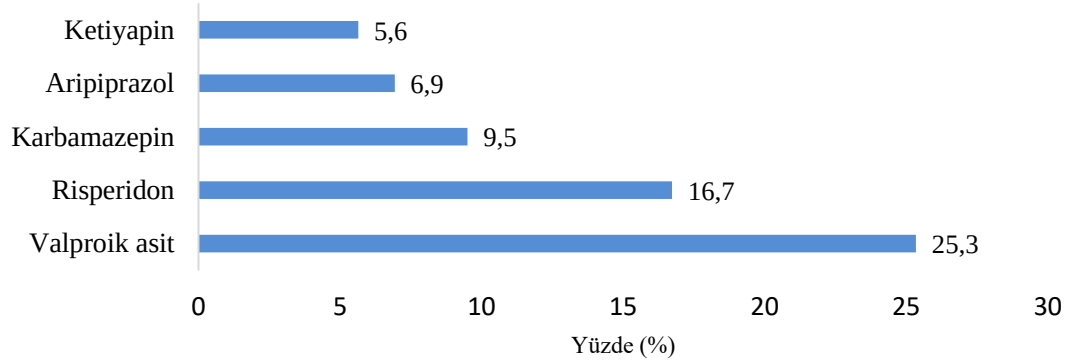
Şekil.4.14. OSB tanısı yazılmış olan reçetelerde psikotrop 45 624 ilaç içerisinde en çok reçete edilen etkin maddelerin dağılımı

Risperidon, OSB tanılı tüm reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddedir ve reçetelerde kendisi gibi yine bir atipik antipsikotik olan aripiprazole göre 1,9 kat daha fazla yer almaktadır.



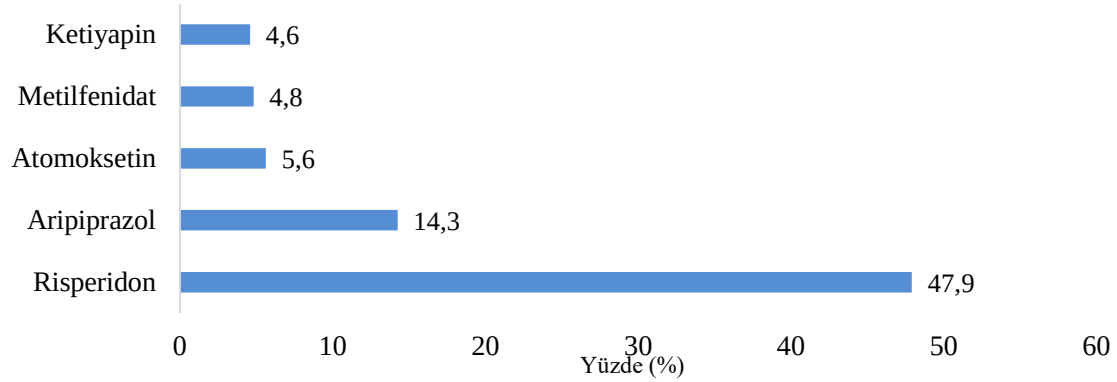
Şekil.4.15. OSB tanısı yazılmış olan reçetelerde psikotrop 45 624 ilaç içerisinde ilk beş etkin maddenin ICD-10 kodlu tanılara göre dağılımı

OSB'nin ICD-10 kodlu tanıları içerisinde sadece Asperger Sendromu'nda aripiprazol ilk sırada olup, diğer tanılarda risperidon en çok reçete edilen etkin maddedir. Bütün tanılarda ilk beş sıralamaya giren toplam 6 farklı psikotrop etkin madde vardır.



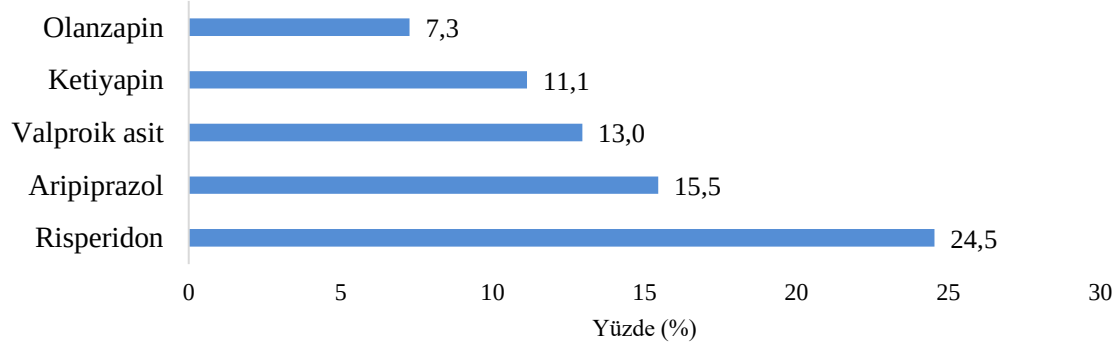
Şekil.4.16. OSB tanısına komorbidite olarak epilepsi tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı

Epilepsi tanısının eklendiği OSB tanılı reçetelerde ilk sırada reçete edilen etkin madde valproik asittir. Tercih edilen bir başka antiepileptik karbamazepindir.



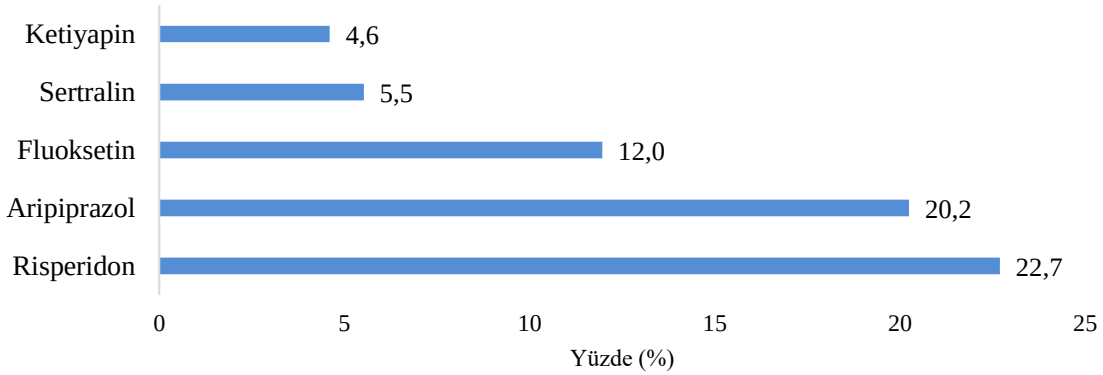
Şekil.4.17. OSB tanısına komorbidite olarak davranış bozuklukları tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı

Davranış bozukluklarında en çok reçete edilen etkin madde risperidondur. OSB bulgularından olan irritabilitenin varlığında hekimler tarafından tercih edilmektedir.



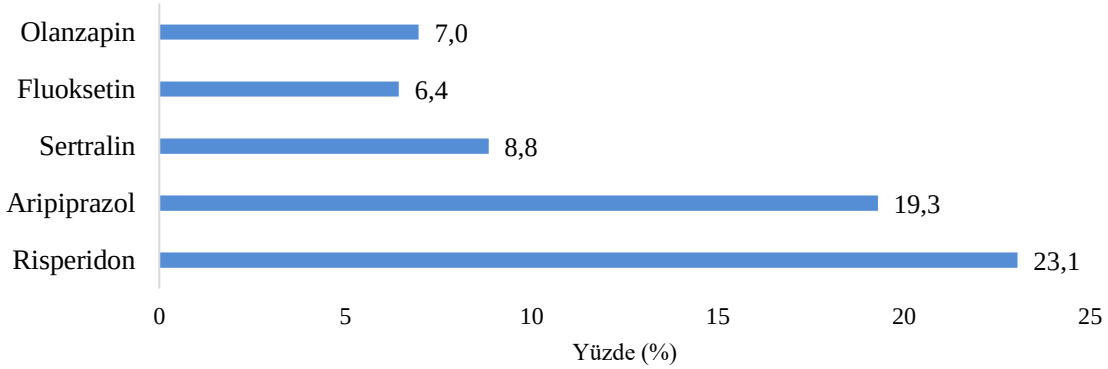
Şekil.4.18. OSB tanısına komorbidite olarak bipolar bozukluk tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı

Bipolar bozukluk tanısının eklendiği reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddeler risperidon ve aripiprazol dışında duygudurum düzenleyici olarak kullanılan valproik asittir.



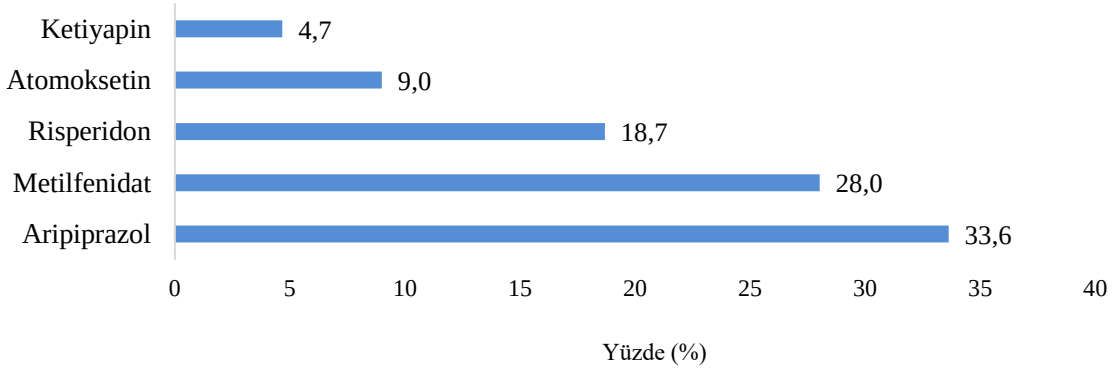
Şekil.4.19. OSB tanısına komorbidite olarak anksiyete bozuklukları/emosyonel bozukluklar tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı

Anksiyete bozuklukları/emosyonel bozukluklar tanısında, risperidon ve aripiprazol dışında bir SSRI olan fluoksetin ve sertralin de en fazla reçete edilen psikotrop etkin maddelerdir.



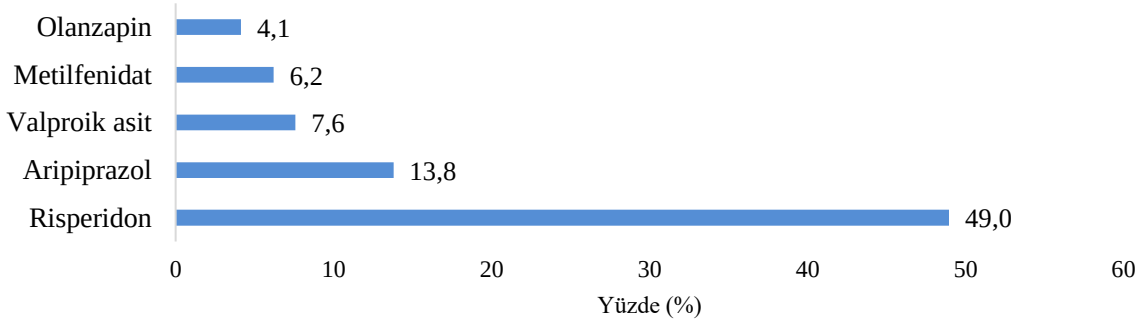
Şekil.4.20. OSB tanısına komorbidite olarak depresif bozukluklar tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı

Depresif bozuklukların eklendiği reçetelerde de, risperidon ve aripiprazolden sonra antidepresanların sıralamaya girdiği görülmektedir.



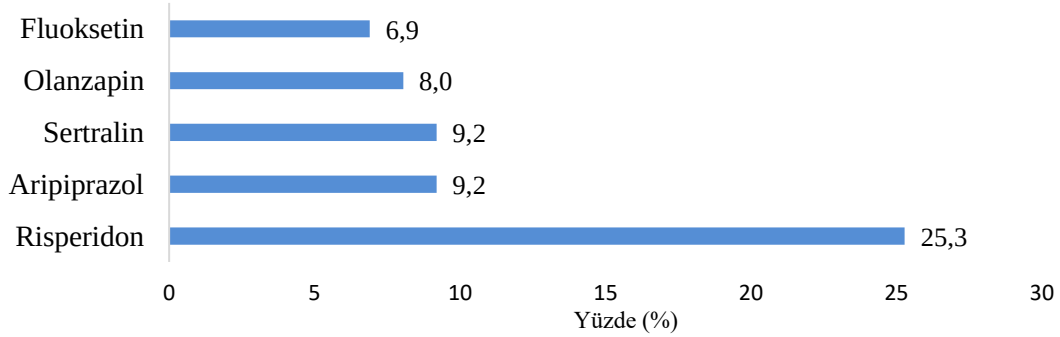
Şekil.4.21. OSB tanısına komorbidite olarak hiperkinetik bozukluklar tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı

Hiperkinetik bozuklukların eklendiği reçetelerde ise, ilk sırada aripiprazolün reçete edilmiş olduğu, bunu hiperkinetik bozukluklarda sık kullanılan metilfenidatın izlediği görülmektedir.



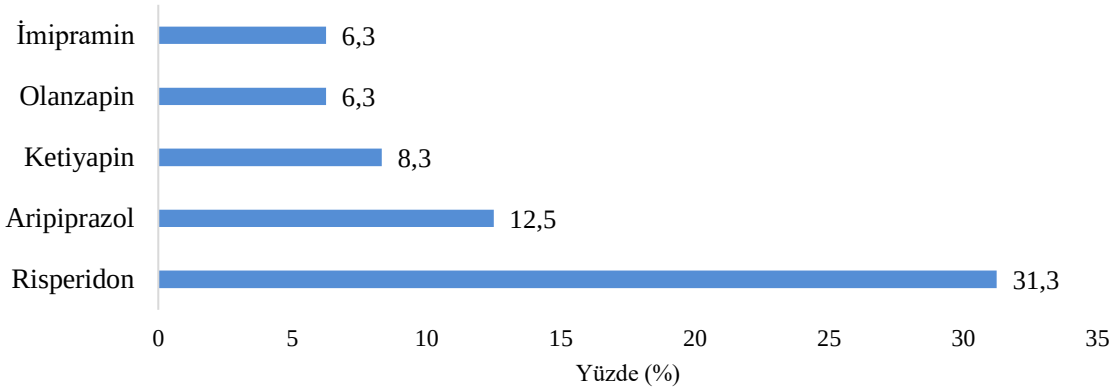
Şekil.4.22. OSB tanısına komorbidite olarak zeka geriliği tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı

Zeka geriliğinin tanı olarak eklendiği reçetelerin yarıya yakınında risperidon reçete edilen psikotrop etkin maddedir.



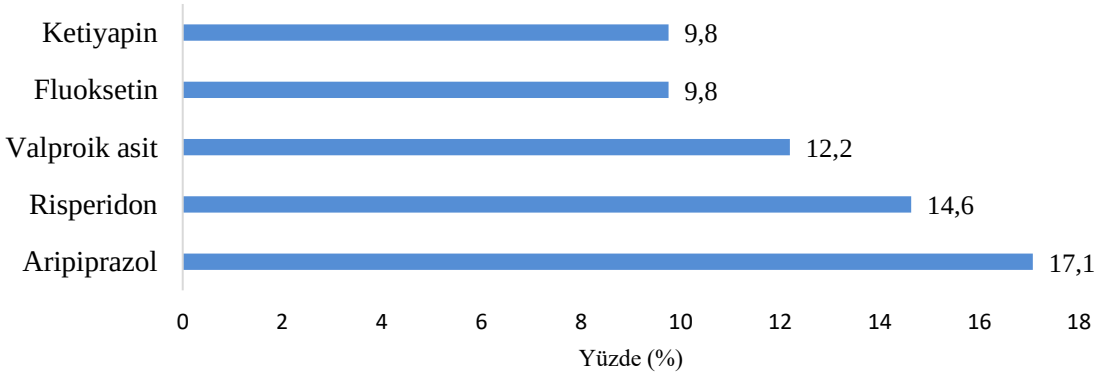
Şekil.4.23. OSB tanısına komorbidite olarak obsesif kompulsif bozukluk tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı

OKB tanısının eklendiği reçetelerde yine risperidon en fazla reçete edilen psikotrop etkin maddedir ve antidepresanlar arasından sertralin ile fluoksetin de en çok reçete edilen ilk beş psikotrop etkin madde arasındadır.



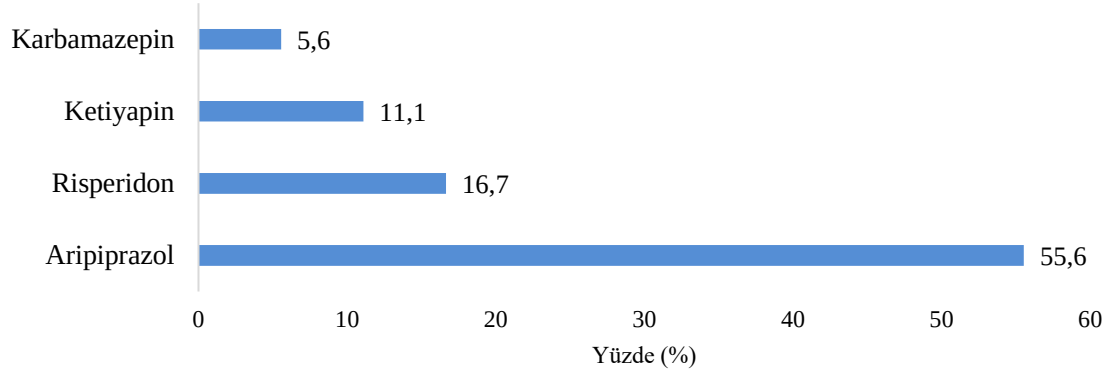
Şekil.4.24. OSB tanısına komorbidite olarak eliminasyon bozuklukları tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı

Eliminasyon bozukluklarında ise yine risperidon ve aripipprazolün dışında atipik antipsikotik olan ketiyapin ve olanzapin en çok reçete edilen ilk beş psikotrop etkin madde arasındadır. Eliminasyon bozukluklarında son yıllarda daha az tercih edilen ve bir trisiklik bir antidepresan olan imipramin de sıralamada yer almaktadır.



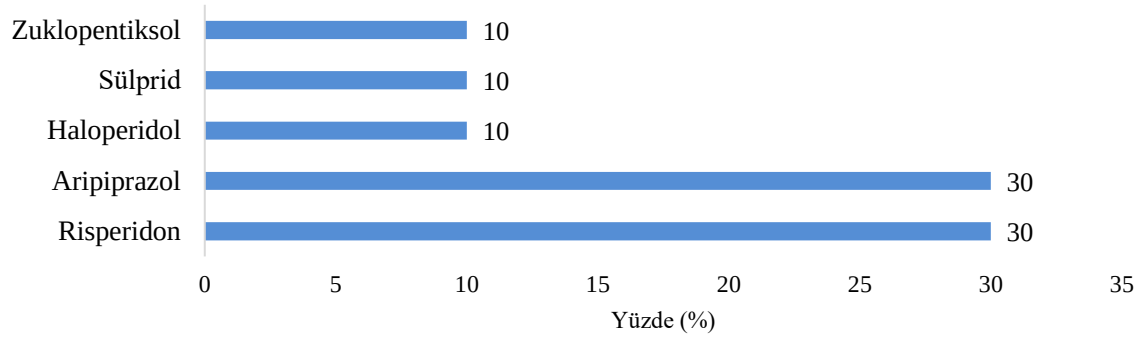
Şekil.4.25. OSB tanısına komorbidite olarak uyku bozuklukları tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı

Uyku bozukluklarında aripiprazol en çok reçete edilen psikotrop etkin madde olurken risperidon ikinci sıradadır. Aripiprazolün risperidon gibi OSB'de görülen saldırganlık ve irritabilite belirtilerinde yaygın olarak tercih edildiği bilinmektedir.



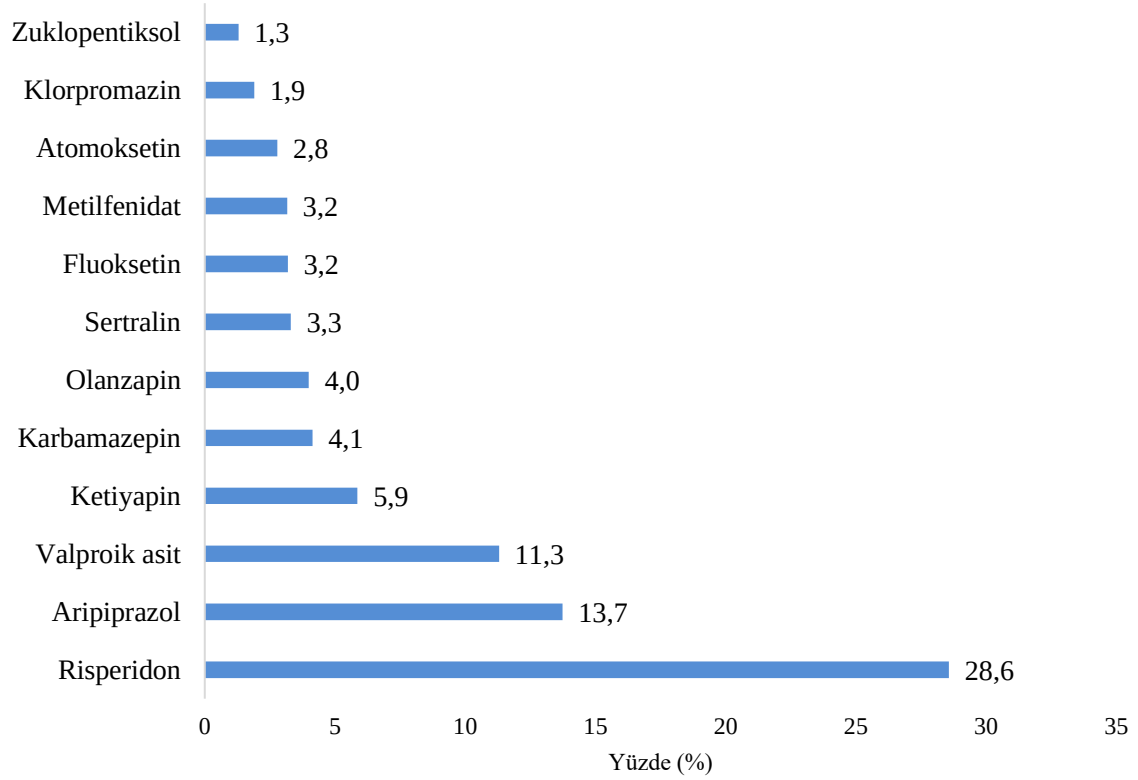
Şekil.4.26. OSB tanısına komorbidite olarak psikotik bozukluk tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı

Psikotik bozukluk tanısının eklendiği reçelerde de aripiprazol risperidona göre 3,3 kat daha fazla yer almaktadır. Aripiprazolün çocuk ve ergenlerde bipolar bozukluk, bipolar bozukluğa eşlik eden DEHB, tik bozuklukları, şizofreni ve OSB'de görülen saldırganlık, aşırı tepkisellik ve kendini yaralama davranışı tedavisinde etkili olduğunu bildiren çalışmaların mevcut olması bu çalışmada da daha fazla yazılmış olmasını açıklayabilir [79].



Şekil.4.27. OSB tanısına komorbidite olarak tik bozuklukları tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı

Tik bozuklukları tanısının eklendiği reçelerde de risperidon ve aripiprazol eşit oranda en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerdir.



Şekil.4.28. Komorbidite eklenmiş reçetelerde yer alan 3 478 ilaç için en çok reçete edilen psikotrop etkin maddelerin dağılımı

OSB tanısı yazılmış olan bütün reçetelerde yer alan psikotrop etkin maddeler değerlendirildiğinde; yüzde dağılıma göre %1'in üzerinde reçete edilmiş olan 12 değişik psikotrop etkin madde bulunmaktadır. En çok reçete edilen risperidonun, kendisi gibi geniş endikasyon spektrumuna sahip bir atipik antipsikotik olan aripiprazole göre 2,1 kat daha fazla reçete edildiği görülmektedir. Aripiprazol ve valproik asitin oranları birbirine yakın seyretmektedir. Antidepresanlar ve hiperkinetik bozukluklarda kullanılan psikotrop etkin maddeler %4'ün altındadır. Bu oranlar komorbidite dağılımları ile de uyumludur. OSB tanılı reçetelerde risperidon reçete edilme oranının %28,6 olması etki spektrumunun geniş olması ile açıklanabilir. Diğer taraftan komorbiditelerin belirtilerine uygun olarak reçete edilmiş antipsikotik, antidepresan, antiepileptik, duygudurum düzenleyici ve hiperaktivite bozukluğuna yönelik psikotrop etkin maddeler en çok reçete edilmiş psikotrop etkin maddeler dağılımında yer almaktadır. Epilepsi komorbidite olarak en fazla görülen tanı olmasına rağmen antiepileptikler üçüncü sırada yer almaktadır çünkü OSB tanısına komorbidite tanısının eklenmiş olduğu reçetelerdeki psikotrop etkin madde içeren ilaçların yüzdesi %7,5'tur. Antiepileptiklerin oranı %7,5'luk oran içindeki dağılıma aittir. Risperidon ise bütün OSB tanılı reçetelerde en çok reçete edilen ilaçtır.

5. TARTIŞMA

OSB'de henüz çekirdek belirtilere yönelik ilaç tedavisi bulunmamaktadır. Farmakoterapide kullanılan maddelerin komorbiditelere yönelik olduğu bilinmekle birlikte etkin maddelerin hangi tanı gruplarında ve komorbiditelerde ya da hangi yaş ve cinsiyette daha çok tercih edildiğine yönelik kapsamlı çalışmaların sayısı oldukça azdır.

OSB'deki komorbiditelerde hekimler tarafından reçete edilen ilaçlar konusunda ABD ve Almanya'da yapılmış birkaç çalışma bulunmaktadır. Bunlardan, Bachmann ve arkadaşlarının 2013 yılında "Research in Developmental Disabilities" dergisinde yayımlanan "Almanya'da OSB Tanısı Almış Çocuk ve Ergenlerde Psikofarmakolojik Tedavi" başlıklı makalesi en kapsamlı ve güvenilir verilerle yapılmış araştırmadır. Bu araştırmada Almanya Resmi Sağlık Sigortası'na ait veriler analiz edilmiştir. Almanya'da 2009'da ayaktan tedavi edilen, en az 1 gün sigortalı kapsamına girmiş olan, OSB tanılarından birini almış 0-24 yaşında 1 124 çocuk ve ergene reçete edilen psikotrop maddelerin olduğu reçeteler çalışmaya alınmıştır. Araştırmadan elde edilen yüzde dağılım bulgularına göre Çocukluk Çağı Otizmi %35,6; Yaygın Gelişimsel Bozukluk, tanımlanmamış %34,6; Asperger Sendromu ise %20 ile en fazla psikotrop ilaç reçete edilen tanılar olmuştur. 2009'da tüm OSB hastalarının %64,8'inde en az bir tane komorbidite bulunmuştur. Bunlardan %22,3 ile hiperkinetik bozukluklar, %22,1 ile zeka geriliği, %11,3 ile epilepsi, % 10,5 ile anksiyete bozuklukları/emosyonel bozukluklar en yüksek oranda tespit edilenlerdir [12].

Çalışmamızda lojistik regresyon modeli ile psikotrop ilaç reçete edilmesine etkili olabilecek faktörler belirlenmeye çalışılmıştır. OSB'yi temsil eden ICD-10 tanılarının ve yaş gruplarının etkili olduğu görülmüştür. Asperger Sendromu dışındaki ICD-10 kodlu diğer tanılarda psikotrop ilaç reçete edilme durumu daha düşüktür (Bkz.Çizelge 4.3). Yüzde dağılım ile elde edilen bulgularda ise; Çocukluk Çağı Otizmi, reçete edilen toplam 45 624 psikotrop ilaç için ve komorbidite tanısının eklenmiş olduğu reçetelerde yer alan 3 478 psikotrop ilaç için; her iki grupta da %50'nin üzerinde en fazla yazılan tanıdır. Bunu, Atipik Otizm izlemekte, diğer tanılar daha düşük oranda yer almaktadır (Bkz. Şekil.4.1, Şekil.4.2). Bu bulgu, Bachmann ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur. Çalışmamızda; OSB tanısına komorbidite tanısının eklenmiş olduğu reçetelerdeki psikotrop etkin madde

içeren ilaçların yüzdesi %7,5'tur. Kalem ilaç sayısı üzerinden tespit etmeye çalıştığımız komorbidite oranı Almanya'daki çalışmaya göre oldukça düşük gözükmekle birlikte ülkemizde, reçetelerde sadece OSB tanısının yazılması ile diğer psikotrop ilaçları reçete etmek mümkün olabildiğinden, komorbidite tanısı ayrıca yazılmamış ve bu nedenle oran düşük çıkmış olabilir. Bizim çalışmamızda; epilepsi tanısı ile reçete edilen ilaç yüzdesi %29,0 olarak tespit edilmiş olup, Almanya'daki çalışmaya göre oldukça yüksektir. Hiperkinetik bozuklukların ise %3,1 ile daha düşük oranda tespit edilmesi; ülkemizde bu tanıya yönelik ilaçların 6 yaşından sonra reçete edilebilmesi ve bu yaş grunun altında kalan hastalara ilaç reçete edilememesi sonucu bütün komorbiditeler içindeki payının azalmasından kaynaklanabilir. İkinci sırada %25 oranında tespit edilen davranış bozuklukları da; OSB'de sık görülebilen bir komorbidite olmakla birlikte, OSB bulguları arasında yer alan ve sık karşılaşılan irritabilite, saldırganlık gibi belirtiler için hekimler tarafından yazılan bir tanı olabilir (Bkz. Şekil.4.3).

Bachmann ve arkadaşları OSB tanılı hastaların %33'ünün en az bir psikotrop ilaç reçetesi aldığını, reçeteler arasında kadın/erkek oranının birbirine yakın olduğunu belirtmektedir. Bu hastaların ise %12,5'u psikostimulanlar veya atomoksetin ile, %11,7'si antipsikotik, %9,1' i antiepileptik, %6,8' i benzodiyazepin, %3,8 i antidepresan/SSRI ile tedavi edilmiştir. Tüm psikotrop reçeteler içinde, metilfenidat %24,4; risperidon %13,3; valproik asit %9,1 oranında reçete edilmiştir. Sonuç olarak Almanya'da yıllar içerisinde OSB tanılı çocuk ve ergenlerde psikotrop ilaçların kullanım oranlarının artış gösterdiği ve en sık reçetelenen etkin maddelerin antipsikotikler ve hiperkinetik bozukluğa yönelik ilaçlardan risperidon ve metilfenidat olduğu belirtilmektedir [12].

ABD'de 2008 yılında yayınlanan diğer bir araştırmada ise 2001 yılı için resmi sigortalı durumda olan, OSB tanısı almış 21 yaşından küçük 60 641 çocuk çalışmaya alınmıştır [11]. Bu araştırmada psikotrop ilaç tedavi oranı %56 olarak belirlenmiştir. Almanya'da OSB tanılı çocukların tedavisi için onaylanmış ilaç tedavisi yokken, ABD'de 3 yaş altında da psikotrop ilaç kullanımı yaygındır ve risperidon OSB tanılı çocuk ve ergenlerde irritabilite tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (FDA 2006) [11, 12].

Yine ABD'de 2007-2008 yılları arasındaki döneme ait web tabanlı kayıt sisteminden alınan verilerle yapılan başka bir çalışmada ise OSB tanısı almış olan 5 181 çocukta güncel psikotrop ilaç kullanımının özellikleri incelenmiştir. Genel olarak, %35'i en az bir

psikotrop ilaç kullanmış olup %15,4'üne psikostimulan, %15'ine antipsikotik, %13,6'sına antidepresan ilaçlar reçete edilmiştir. Bu ilaçlar genellikle psikiyatristler ve nörologlar tarafından reçete edilmiştir. Psikotrop ilaç kullanım oranı kadın ve erkek cinsiyette birbirine yakın olarak bulunmuştur [80].

Çalışmamızda, 2013-2016 yılları arasında 0-24 yaş grubu için OSB tanılı reçetelerde yer alan ilaçların %75,4'ü psikotrop ilaçtır (Bkz. Çizelge 4.2) Toplam 34 066 reçetenin %19,8'inde kadın, %80'sinde erkek cinsiyet yer almıştır (Bkz. Şekil.4.7). OSB'nin erkek cinsiyette yaklaşık 4 kat fazla görülmesine ilişkin elde edilen veri litaratürle uyumludur [8]. OSB tanısı olan reçetelerde psikotrop 45 624 ilaç için 12 etkin madde grubu içerisinde; antipsikotiklerin %64,4 ile Bachmann ve arkadaşlarının çalışmasındaki verilere göre 5,5 kat daha fazla; antiepileptiklerin %13,2 ile, psikostimulanların da %8,8 ile oranda reçete edildiği görülmektedir (Bkz. Şekil.4.13). Çalışmamızdaki tüm psikotrop reçetelerde en fazla reçete edilen etkin madde ise %33,6 ile risperidon olmuş, Bachmann ve arkadaşlarının çalışmasındaki verilerle kıyaslandığında 2,5 kat daha fazla; metilfenidat ve valproik asit ise daha az reçete edilmiştir (Bkz. Şekil.4.14).

Bachmann ve arkadaşlarının çalışmasında psikofarmakolojik tedavi prevalansı yaşla bağlantılı bulunmuştur ve 4 yaş altındaki bireylerde %16,3 iken 24 yaşa doğru gidikçe %55,1 e yükseldiği belirtilmiştir [12].

Çalışmamızda; yaş gruplarına bakıldığında ise, OSB hastalarında psikotrop ilaçların reçete edilme oranının üç yaş altına göre tüm yaş gruplarında daha yüksek olduğu görülmektedir. Hekimler tarafından üç yaş altındaki hastalara daha az psikotrop ilaç reçete edilmesi beklenen bir durumdur. Diğer yaş grupları, çocukların okula başladığı yaş gruplarını oluşturmaktadır ve eğitim verenlerin gözlemleri sayesinde ailelere yapılan geribildirimler artabilmektedir. Böylece; hekime yapılan başvurunun, konulan tanı ve reçete edilen ilaç sayısının artması muhtemeldir. Çalışmamızda üç yaş altındaki hastalara göre diğer yaş gruplarında psikotrop ilaç reçete edilme oranı 4-6, 7-12, 13-18, 19-24 yaş gruplarında sırası ile 2,27; 4,79; 5,54; 3,96 kat daha fazladır (Bkz. Çizelge 4.4). OSB tanılı 13-18 yaş grubunda psikotrop ilaç reçete edilme oranlarının yüksek olması; ergenliğe ait sorunların belirgin hale gelmesi, saldırganlık, irritabilite gibi bulguların daha fazla görülmesi sonucu hekime başvuruların artması ile açıklanabilir.

Bachmann ve arkadaşlarının çalışmasına göre reçete yazan doktorların; %45,8'i çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları; %19,5'i çocuk ruh sağlığı uzmanlarıdır [12].

Çalışmamızda, 2013-2016 yılları arasında 0-24 yaş grubunda OSB tanısı ile en çok reçete yazan hekimler %44,9 ile aile hekimleridir. Çocuk ruh sağlığı hekimleri için oran %1,2'dir (Bkz. Şekil.4.8). OSB'nin ilk tanısı daima bir çocuk ruh sağlığı hekimi tarafından konulmakta ve tanıya ilişkin sağlık raporu da sadece çocuk ruh sağlığı hekimleri tarafından verilmektedir. Aile hekimlerinin daha çok reçete yazma nedeni ise; kronik hastalığı olan hastalara ilaç teminini kolaylaştırmak için düzenlenen ve sistemde kayıtlı olan sağlık raporu ile aile hekimlerinin kronik hastalık ilaçlarını reçete edebilmeleridir. OSB'ye ilişkin tanı raporunun çocuk ruh sağlığı hekimlerince onaylanması ve sistemde yer alması ile OSB'ye yönelik psikotrop ilaçlar aile hekimleri ve diğer uzmanlık dalı hekimler tarafından reçete edilebilmektedir. Küçük nüfuslu yerleşim birimlerinde dahi aile hekimlerinin çalıştığı birimler bulunması ve hastaların daha kolay erişim sağlamaları nedeni ile tekrarlanan reçeteler için aile hekimlerini tercih etmeleri oranı artırmış olabilir.

ABD'de 5 181 çocukta psikotrop ilaç kullanımının özelliklerinin araştırıldığı çalışmada psikotrop ilaç kullanımı ve coğrafi özellikler arasındaki korelasyon da değerlendirilmiştir. Kırsal alanlarda bu çocukların davranış ve eğitim yönünden destek alabilmeleri konusunda daha az erişime sahip olmaları nedeniyle ilaç kullanımının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Kentsel nüfusa sahip bölgelerde ise psikotrop ilaç kullanımı daha azdır. Bu eşitsizlik, özel sağlık hizmetlerine farklı erişim veya OSB'nin farmakoterapik yönetimi için aynı kılavuzların kullanılmadığını ve bunun da bölgesel farklılıklar yarattığını göstermektedir [80].

Yüzde dağılıma göre, Türkiye genelinde en fazla reçete yazılan il İstanbul'dur (Bkz. Şekil.4.9). Kişi başı nüfusa göre illerdeki reçete yazılma oranları değerlendirildiğinde ise; Ordu ili, yüzde dağılıma göre en çok reçete yazılan ildir. Bunu, Bolu ve Muğla illeri izlemektedir (Bkz. Şekil.4.10). Türkiye genelinde reçete yazılma oranları kişi başı nüfusa göre değerlendirildiğinde, OSB tanılı reçetelerin kişi başı nüfusa göre en çok yazılmış olduğu Marmara ile birlikte Ege ve Karadeniz bölgeleri de aynı oranlarla ilk üç sıralamada yer almaktadır. İstanbul en çok reçete yazılan dördüncü sıradaki illerden biri olmasına rağmen, coğrafi bölgelere göre reçete yazılma oranları değerlendirildiğinde; İstanbul ilinin yüksek nüfus yoğunluğu nedeniyle Marmara Bölgesi içinde baskın konumda olduğu, reçete

yazılma oranlarını bölge düzeyinde artırdığı görülmektedir. Ordu ili de, reçete yazılma oranları kişi başı nüfusa göre en yüksek il olması nedeniyle, nüfus yoğunluğu Karadeniz Bölgesi'ndeki diğer illere göre düşük olmasına rağmen bölge düzeyinde oranları artırmaktadır (Bkz. Şekil.4.12). İl düzeyinde ve bölgesel düzeyde görülen bu farklılıklar; gözlemsel çalışmaların bir alt grubu olan bu tanımlayıcı çalışmada mevcut durum olarak ortaya konulmakla birlikte bu konuda ileri dönemlerde nedene yönelik analitik çalışmalar yapılabilir.

OSB'de deneme aşamasında olan etkin maddelerin ve komorbiditelerde tercih edilen farmakoterapilerin incelendiği birkaç çalışmada ise; sempatomimetiklerin hiperkinetik bozukluklar için ilk tercih olduğu, metilfenidatın bu sınıfın en sık kullanılan etkin maddesi olarak yer aldığı belirtilmektedir. Bu çalışmalara göre; naltrekson ve atomoksetin de tercih edilen diğer etkin maddeler arasındadır. İrritabilite ve saldırganlık gibi belirtiler için; risperidon, fluoksetin, valproik asit, sempatomimetiklerden klonidin ve guanafasinin verilebildiği, davranış bozukluklarının tedavisinde haloperidol, OSB'de tekrarlayıcı davranışlar için; SSRI grubundan fluoksetin ve essitalopram, antipsikotiklerden risperidon, duygudurum düzenleyici olarak valproik asitin kullanıldığı ifade edilmektedir [8, 81, 82].

Yine ABD'de 2000-2010 yılları arasında OSB tanılı 12 yaş ve altı çocuklarda uygulanan farmakoterapiye ilişkin sistematik bir derleme çalışmasında; risperidon ve aripiprazolün, kısıtlayıcı ve tekrarlayıcı davranışlarda yarar sağlamak amacıyla yaygın olarak kullanıldığı belirtilmektedir. Hiperkinetik bozukluklar için de genellikle psikostimülanlarla (örneğin, metilfenidat) veya atomoksetin ile tedavi tercih edilmiştir [83].

Çalışmamızda da; hiperkinetik bozukluklarda en çok tercih edilmesi beklenen metilfenidat ikinci sıklıkta reçete edilen ilaç olup birinci sırada bir antipsikotik olan aripiprazolün reçete edildiği tespit edilmiştir (Bkz. Şekil.4.21). Ülkemizde, metilfenidat 6 yaşından sonra reçete edilebildiği için bu yaş altına reçete edilen diğer psikotrop etkin maddelerin metilfenidata ait reçete edilme oranlarını düşürmüş olması muhtemeldir.

En çok tercih edilen risperidon; geniş bir endikasyon spektrumuna sahiptir. Şizofreni, bipolar bozukluk, OSB ile ilişkili irritabilite, depresyon, bipolar bozukluk, davranış bozukluğu, kekemelik ve gelişimsel bozukluklar gibi birçok endikasyonu mevcuttur. Psikotik belirtilere ek olarak, risperidon, bunama hastalarında saldırganlık ve ajitasyon için

de kullanılabilir. Ayrıca antidepresan tedavinin etkisini arttırmak için de tercih edilmiştir. OSB ile ilişkili irritabilite özelliğine ek olarak, sosyal iletişim bozukluğu, basmakalıp davranışlar, bilişsel sorunlar ve hiperkinetik bozukluk tedavisinde de kullanılmaktadır. Risperidon, davranış bozukluklarında ve çocukluk çağındaki hiperkinetik bozukluklarda da etkili ve güvenli bir ilaç olduğu için tercih edilmektedir [84, 85]. Bazı çalışmalarla risperidon ve metilfenidat kombinasyonunun olumlu etkisi olduğu bilinmektedir [86, 87]. OSB tanılı çocuklarda uygulanan tedavilerin incelendiği birkaç çalışmada da; OSB tanılı hastalardaki komorbiditeleri tedavi etmek için FDA tarafından onaylanan etkin maddelerin risperidon ve aripiprazol olduğu, özellikle; irritabilite, hiperkinetik bozukluklar, tekrarlayıcı davranışlar için kullanıldığı belirtilmektedir. Yine aripiprazol ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda, şizofreni ve bipolar bozuklukta kullanımı dışında, OSB tanılı hastalarda kısa irritabilite, hiperkinetik bozukluk ve tekrarlayıcı hareketlerin azalmasında da etkili olduğu belirtilmektedir [3, 4, 88, 89, 90]. Klinik olarak OSB tanılı kişilerde anksiyetenin de sık görüldüğünü belirten bir çalışmada ise; SSRI grubu etkin maddelerin anksiyete ve tekrarlayıcı davranışlar için tedavide kullanılabileceğinden bahsedilmektedir [91].

OSB'li çocuk ve ergenlerde farmakoterapinin yaşam kalitesi üzerine yapılmış bir derleme çalışmasında ise ilaç tedavisinin, OSB'de klinisyenler ve aileler tarafından psikiyatrik sorunların giderilmesi için tercih edildiği, OSB tanılı çocukların ve ergenlerin üçte birinin en az bir psikotrop ilaç aldığı ve birçoğunun da tamamlayıcı ve alternatif tıbba başvurduğu belirtilmektedir. OSB'li breylerin yaşam kalitesini artırmak için, hastaların ve ailelerinin gündelik yaşamda karşılaştıkları zorlukları yönetmek için çoklu ilaç kullanımından fayda sağlayabildiği ifade edilmektedir [92].

Çalışmamızda; 2013-2016 yılları arasında ülkemizde, OSB tanısına komorbiditelerin eklenmiş olduğu reçetelerde en fazla yer alan psikotrop etkin madde %28,6'luk bir oran ile ilk sırada risperidonundur. Aripiprazol %13,7 ile ikinci, valproik asit %11,3 ile üçüncü sıradadır. OSB tanılı reçetelerde risperidon reçete edilme oranının yüksek olması, etki spektrumunun geniş olması ile açıklanabilir. Aripiprazol ve valproik asitin reçete edilme oranları birbirine yakındır. Antidepresanlar ve hiperkinetik bozukluklarda kullanılan psikotrop etkin maddeler %4'ün altındadır (Bkz. Şekil.4.28). Bu oranlar komorbidite dağılımları ile de uyumludur (Bkz. Şekil.4.3). Diğer taraftan komorbidite dağılımına uygun olarak reçete edilmiş antipsikotik, antidepresan, antiepileptik, duygudurum düzenleyici ve hiperaktivite bozukluğuna yönelik psikotrop etkin maddeler en çok reçete edilmiş

psikotrop etkin maddeler dağılımında yer almaktadır (Bkz.Şekil.4.13). Antiepileptiklerin epilepsi dışındaki komorbidite dağılımlarında yer alma nedeni ise; birden fazla komorbiditenin tanı bölümüne yazılmış olması ya da çoklu ilaç kullanımının tecih edilmiş olması olabilir. Bununla birlikte bipolar bozuklukta valproik asit endikasyonunun bulunması, bu çalışmadaki verilere göre bipolar bozukluğun komorbiditeler içinde üçüncü sıklıkta görülen tanı olması ve valproik asitin bipolar bozuklukta üçüncü sıklıkta tercih edilmiş etkin madde olması da bunun nedenleri arasında yer alabilir.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında; reçete bilgilerinin T.C numarası ile verilememesi ve bu nedenle verilerin tekil olmaması yer almaktadır. Dört yıllık dönemde yazılan reçetelerin, bir kişiye çeşitli dönemlerde yazılmış olan tekrarlanan reçeteleri kapsama ihtimali yüksektir. Ayrıca tekil veri olmaması gerçek hasta sayısına ulaşmayı, ülkemizdeki OSB prevalansını tespit edebilmeyi engellemektedir. Buna rağmen reçete edilen ilaçların dağılımları oransal olarak değerlendirildiği için kıyaslama yapılabilmektedir. Bunların dışında; RBS'nin ilk uygulanmaya başladığı dönemlerde hekimlerin sisteme adaptasyonunda ya da sağlık kuruluşlarının sisteme entegrasyonunda sorun yaşanması sonucu veri kaybı yaşanmış olması ihtimali de kısıtlılıklar arasındadır.

6. SONUÇ

Türkiye'de, 2013-2016 yıllarında 0-24 yaşta OSB tanısı almış hastalar için yazılan reçeteler değerlendirildiğinde; komorbiditeler, yıllar, yaş, cinsiyet, hekim uzmanlık dalı, coğrafi bölgeler ve etkin maddelere yönelik değişik sonuçlar elde edilmiştir.

2013-2016 yılları arasında bütün komorbiditelere reçete edilen ilaçlar içinde en fazla yer alan etkin maddelerin dağılımına bakıldığında ise; %28,6'lık bir oran ile ilk sırada risperidonun olduğu görülmektedir. Aripiprazol %13,7 ile ikinci, valproik asit %11,3 ile üçüncü, ketiyapin %5,9 ile dördüncü sıradadır. Karbamazepin, olanzapin, sertralin, metilfenidat, fluoksetin, atomoksetin, klorpromazin ve zuklopentiksol ise %5'in altındaki oranlarla, bu etkin maddelerin altında sıralanmaktadır (Şekil.4.27).

Türkiye'de sosyal güvencesi olanlara reçete edilen tıbbi cihaz, ilaç veya medikal diğer malzemelerin geri ödeme kapsamında olup olmadığı, Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) tarafından belirlenmekte ve ihtiyaca göre güncellenmektedir. Risperidon da SGK tarafından geri ödeme kapsamındaki ilaçlardan biridir. FDA tarafından 1994'te onay almış olan risperidon ülkemizde de 2004 yılında ruhsat almış ve yıllardır kullanılan bir ilaç olması, geniş etki spektrumu ve yan etki profilinin iyi bilinmesi nedeniyle en çok tercih edilen ilaç olabilmektedir.

Sonuç olarak; Türkiye'de OSB tanılı çocuk ve ergenlerde 2013-2016 yılları arasında psikotrop ilaç kullanım oranları dalgalanmalar göstermektedir. Yaş aralığı olarak, 13-18 yaş arasında psikotrop ilaç reçete edilme oranı artmıştır ve en sık reçetelenen etkin madde grupları antipsikotikler ve antiepileptiklerdir. Hekimler tarafından en çok tercih edilen etkin maddeler; risperidon, aripiprazol ve valproik asittir.

OSB'nin tüm dünyada önemi giderek artmaktadır ve OSB'deki komorbiditelere yönelik tedavi yaklaşımları dünyada ve ülkemizde benzer özelliklerin yanında farklılıklar da göstermektedir. Bu çalışma ile ülkemizde OSB ve OSB'de görülen komorbiditelerde çocuk ve ergenler için reçete edilen psikotrop ilaçlara ait mevcut durumun ortaya konması amaçlanmıştır. Böylece OSB'deki komorbiditelerde tercih edilen tedavilerde, kanıta dayalı çalışmaların artması sayesinde standart protokollerin belirlenmesi ve klinik kılavuzlardaki yerini alabilmesi sağlanabilecektir. Ülkemizde daha önce yapılmamış olan bu tanımlayıcı

çalışma daha sonra yapılacak analitik çalışmaların önünü açabilecek, temel düzeyde referans sağlayabilecektir. Ayrıca, bilimsel çalışmalarda çok önemli bir kaynak olan RBS'de yer alan verilerin; girişi, kaydedilmesi ve analizi ile ilgili olarak yapılan güncellemelere katkısı olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed.* Arlington: American Psychiatric Association, 50-59.

2. Harrington J.W. and Allen, K. (2014). *The clinician's guide to autism, Pediatrics in Review*, 62-78.

3. Huffman, L.C., Sutcliffe, T.L., Tanner, I.S. and Feldman, H.M. (2011). Management of symptoms in children with autism spectrum disorders: a comprehensive review of pharmacologic and complementary-alternative medicine treatments. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 32(1), 56-68.

4. Nazeer, A. (2011). Psychopharmacology of autistic spectrum disorders in children and adolescents. *Pediatric Clinics of North America*, 58(1), 85-97.

5. Findling, R.L. (2005). Pharmacologic treatment of behavioral symptoms in autism and pervasive developmental disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(10), 26-31.

6. Simonoff E., Pickles, A., Charman, T., Chandler, S., Loucas, T.and Baird. G. (2008). Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47(8), 921-929.

7. Matson J.L. and Goldin, R.L. (2013). Comorbidity and autism: Trends, topics and future directions. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7(10), 1228-123.

8. Hampson D.R., Gholizadeh, S. and Pacey, L. (2012). Pathways to drug development for autism spectrum disorders. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 91(2), 189-200.

9. Sener E.F., Canatan H. and Ozkul, Y. (2016). Recent advances in autism spectrum disorders: applications of whole exome sequencing technology. *Psychiatry Investigation*, 13(3), 255-264.

10. Romero M., Aguilar, J.M., Del-Rey-Mejías, Á., Mayoral, F., Rapado, M. Peci˜na, M, Barbanco, M.Á., Veguilla, M.R. and Lara, J.P. (2016). Psychiatric comorbidities in autism spectrum disorder: A comparative study between DSM-IV-TR and DSM-5 diagnosis. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 16(3), 266-275.

11. Mandell D.S., Morales, K.H., Marcus, S.C., Stahmer, A.C., Doshi, J. and Polsky, D.E. (2008). Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*,121(3), 441-448.

12. Bachmann C.J., Manthey, T., Kamp-Berker İ., Glaeske, G. and Hoffmann, F. (2013). Psychopharmacological treatment in children and adolescents with autism spectrum disorders in Germany. *Research in Developmental Disabilites*, 34(9), 2551-2563.

13. Siegel, M. (2012). Psychopharmacology of autism spectrum disorder: evidence and practice. *Child and Adolescent*, 21(4), 957-973.

14. Björn W., Zoëga, H., Furu, K., Korhonen, M., Hallas, J., Nørgaard, M., Almarsdottir, A.B, Andersen, M., Sundell Anderson, K., Bergman, U. and Hellin-Salmivaara, A. (2013). The Nordic prescription databases a resource for pharmacoepidemiological research a literature review. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 22(7), 691-699.

15. Björn W., Niklas H., Fored C. M., Leimanis A. and Olausson, O.P. (2007). The new Swedish prescribed drug register—opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 16(7), 726-735.

16. Kildemoes H.W., Sørensen, H.T. and Hallas, J. (2011). The Danish national prescription registry. *Scandinavian Journal of Public Health*, 39(7), 38-41.

17. İnternet: ICD-10 Version:2019, Web: https://icd.who.int/browse10/2019/en#/F84.0. adresinden 24 Haziran 2020'de alınmıştır.

18. Choueiri R. N. and Zimmerman, A.W. (2017). New assessments and treatments in ASD. *Current Treatment Options in Neurology*, 19(2), 6.

19. McGovern C.W. and Sigman, M. (2005). Continuity and change from early childhood to adolescence in autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46, 401-8.

20. Taylor B., Jick, H. And MacLaughlin, D. (2013). Prevalence and incidence rates of autism in the UK: time trend from 2004–2010 in children aged 8 years. *British Medical Journal Open*, 3(10),1-6.

21. Houghton R., Ong R.C. and Bolognani F. (2017). Psychiatric comorbidities and use of psychotropic medications in people with autism spectrum disorder in the United States. *Autism Research*, 10(12), 2037-2047.

22. Anagnostou, E. (2018). Clinical trials in autism spectrum disorder: evidence, challenges and future directions. *Current Opinion in Neurology*, 31(2), 119-125.

23. Buescher A.V, Cidav Z., Knapp, M. and Mandell, D.S. (2014). Costs of autism spectrum disorders in the United Kingdom and the United States. *Journal of America Medical Association Pediatrics*, 168(8), 721-728.

24. Croen C.J., L.A., Daniels, J., Giarelli, E., Grether, J.K., Levy, S.E., Mandell, D.S., Miller, L.A., Pinto-Martin, J., Reaven, J., Reynolds, A.M., Rice, C.E., Schendel D. and Windham G.C. (2007). The Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annual Review of Public Health*, 28, 235-258.

25. Last JM. (2001). *A Dictionary Of Epidemiology*. (Fourth edition). Oxford University Press. 50.

26. Honda H., Shimizu Y., Imai M., Nitto Y. (2005). Cumulative incidence of childhood autism: a total population study of better accuracy and precision. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 47(1), 10-18.

27. Bonita R., Beaglehole, R., Kjellström, T. (2006). *Basic Epidemiology*. (Second edition). World Health Organization.15-41.

28. Barbaresi W.J., Katusic S.K., Colligan R.C., Weaver A.L. and Jacobsen S.J. (2005). The incidence of autism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1997: results from a population-based study. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*,159(1),37-44.

29. Blumberg S.J., Bramlett, M.D., Kogan M.D., Schieve, LA., Jones Je.R. and Lu M.C. (2013). Change in prevalence of parent-reported ASD in school-aged US children: 2007 to 2011 2012. *National Health Statistics Report*, 65.

30. Guifeng X., Lane, S., Buyun, L., Wei, B. (2018). Prevalence of autism spectrum disorder among us children and adolescents, 2014-2016. *Journal of the American Medical Association.* 319(1), 81-82.

31. Jones, R. (2010). Chronic disease and comorbidity. *British Journal of General Practice*, 60(575), 394.

32. Valderas J.M., Starfield, B., Sibbald, B., Salisbury, C. and Roland, M. (2009). Defining comorbidity: ımplications for understanding health and health services. *Annals of Family Medicine.* 7(4), 357-363.

33. Ungan M. And Özdemir, G. (2017). Depression and comorbid disorders. *Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine- Special Topics*. 8(1), 69-76.

34. Matson J.L. and Nebel-Schwalm M.S. (2007). Comorbid psychopathology with autism spectrum disorder in children: An overview. *Research in Developmental Disabilities*, 28(4), 341-352.

35. Arlene M. and Geraldine L. (2013). Comorbidity in autism spectrum disorder: A literature review. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 7(12),1595-1616.

36. Matson J.L. and LoVullo, S.V. (2009). Trends and topics in autism spectrum disorders research. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 3, 252–257.

37. Matson J.L., Wilkins, J., Sharp, B., Knight, C., Sevin, J.A. and Boisjoli, J.A. (2009). Sensitivity and specificity of the baby and infant screen for children with autism traits: Validity and cutoff scores for autism and PDD-NOS in toddlers. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 3, 924-930.

38. Turner Lauren M., Stone W.L., Pozdol, S.L. and Coonrod, E.E. (2006). Follow-up of children with autism spectrum disorders from age 2 to age 9. *Autism*, 10, 243-65.

39. Gadow K.D., Guttmann-Steinmetz, S., Rieffe, C., and Devincen C.J. (2012). Depression symptoms in boys with autism spectrum disorder and comparison samples. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42, 1353-1363.

40. Fox-Edmiston E., Van, W.J. (2015). Maternal anti-fetal brain IgG autoantibodies and autism spectrum disorder: Current knowledge and its ımplications for potential therapeutics. *Central Nervous System Drugs*, 29(9), 715-24.

41. Nordahl C.W, Lange, N., Li Deana, D., Barnett, L.A., Aaron, L., Buonıcıre, M.H., Simon, T.J., Rogers, S., Ozonoff, S. and Amaral, D.G. (2011). Brain enlargement is associated with regression in preschool age boys with autism spectrum disorders. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(50), 20195-200.

42. Nicolini, C. and Fahnestock, M. (2018). The valproic acid-induced rodent model of autism. *Experimental Neurology*, 299, 217-227.

43. Wu, S., Wu, F., Ding, Y., Hou, Y., Bi, j. and Zhang, Z. (2017). Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135, 29-41.

44. David, G.A. Examining the causes of autism. (2017). *Cerebrum*, 01-17.

45. Levy, S.E. and Hyman, S.L. (2008). Complementary and alternative medical treatments for children with autism spectrum disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 17(4), 803-20.

46. Bryson S.E., Rogers, S.J. and Fombonne, E. (2003). Autism spectrum disorders: early detection, intervention, education, and psychopharmacological management. *Canadian Journal of Psychiatry*, 48, 506-16.

47. Penagarikano, O. (2015). New therapeutic options for autism spectrum disorder: experimental evidences. *Experimental Neurobiology*, 24(4), 301-11.

48. Scahill L., Mc Cracken, J.T., King B.H., Rockhill, C., Shah, B., Politte, L., Sanders, R., Minjarez, M., Cowen, J., Mullet, J., Page, C., Ward, D., Deng, Y., Loo, S., Dizura, J. and McDougle, C. (2015). Extended release guanfacine for hyperactivity in children with autism spectrum disorder. *The Ameraican Journal of Psychiatry*, 172 (12), 1197-206.

49. Hollander E., Phillips, A., Chaplin, W., Zagursky, K., Novotny, S., Wasserman, S. and Iyengar, R. (2005). A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology*, 30(3), 582-9.

50. King B.H., Hollander, E., Sikich, L., McCracken, J.T., Scahill, L., Bregman, J.D., Donnely, C., Anagnostou, E., Dukes, K., Sullivan, L., Hirtz, D., Wagner, A. and Titz, L. (2009). Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels repetetive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Archives of General Psychiatry*, 66(6), 583-90.

51. Ji N.Y. and Findling, RL. (2015). An update on pharmacotherapy for autism spectrum disorder in children and adolescents. *Current Opinion in Psychiatry*, 28(2), 91-101.

52. Fung L.K., Mahajan, R., Nozzolillo, A., Bernal, P., Krasner, A., Jo, B., Coury, D., Whitaker, A., Veenstra-Wanderveele, J. and Hardan, A.Y. (2016). Pharmacologic treatment of severe irritability and problem behaviors in autism: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics,* 137(2), 124- 35.

53. Chugani D.C, Chugani, H.T., Wiznitzer, M., Parikh, S., Evans, P.A., Hansen, R.L., Nass, R., Janisse, J.J., Dixon-Thomas, P., Behen, M., Rothermel, R., Parker, J.S., Kumar, A., Muzik, O., Edwards, D.J. and Hirrtz, D. Efficacy of low-dose buspirone for restricted and repetitive behavior in young children with autism spectrum disorder: a randomized trial. *The Journal of Pediatrics*, 170, 45- 53

54. Hollander E., Koran, L.M., Goodman, W.K., Greist, J.H., Ninan, P.T., Yang, H., Li, D. and Barbato, L.M. (2003). A double blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of controlled release fluvoxamine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of clinical Psychiatry*, 64, 640-647.

55. Handen B.L., Aman, M.G., Arnold, E.L., Hyman, S.L., Tumuluru, R.V., Lecavalier, L., Corbett-dick, P., Pan, X., Hooway, J.A., Buchan-Page, K., Silverman, L.B., Brown, N.V., Rice, R.R., Hellings, J., Mruzek, D.W., McAuliffe-Bellin, S., Hurt, E.A., Ryan, M.M., Levato, L. and Smith, T. (2015). Atomoxetine, parent training, and their combination in children with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 54(11), 905-15.

56. Brondino N., Fusar-Poli, L., Panisi, C., Damiani, S., Barale, F. and Politi, P. (2016). Pharmacological modulation of GABA function in autism spectrum disorders: a systematic review of human studies. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(3), 825-39.

57. Aman M.G., Findling, R.L., Hardan, A.Y., Hendren, R.L., Melmed, R.D., Kehinde-Nelson, O., Hsu, H.A., Trugman, J.M., Palmer, R.H., Graham, S.M., Gage, A.T., erhach, J.L. and Katz E. (2017). Safety and efficacy of memantine in children with autism: randomized, Placebo controlled study and open-label extension. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 27(5), 403-412.

58. Lemonnier E., Degrez, C., Phelep, M., Tyzio, R., Josse, F. and Grandgeorge, M. (2012). A randomised controlled trial of bumetanide in the treatment of autism in children. *Translational Psychiatry,* 2(12), 1-8.

59. Williams B.A., Kenneth, S., Alcibiades, R.J., Kaitlin, J., Wingert, K., Buckley, J., Thurm, A. and Sato S, Swedo S. (2011). An open label trial of donepezil for enhancement of rapid eye movement sleep in young children with autism spectrum disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 21(4), 353-7.

60. Ghaleiha A., Ghyasvand, M., Mohammadi, M.R., Farokhnia, M., Yadegari, N., Tabrizi, M., Hajiaghaee, R., Yekehtaz, H. and Akhondzadeh S. (2014). Galantamine efficacy and tolerability as an augmentative therapy in autistic children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, 28(7), 677-85.

61. Ghanizadeh A. and Ayoobzadehshirazi, A. (2015). A randomized double-blind placebo- controlled clinical trial of adjuvant buspirone for irritability in autism. *Pediatric Neurology*, 52(1), 77-81.

62. Rangarajan P., Karthikeyan, A. and Dheen, T. (2016). Role of dietary phenols in mitigating microglia mediated neuroinflammation. *Neuromolecular Medicine*,18(3), 453-64.

63. Bhandari R. and Kuhad, A. (2015). Neuropsychopharmacotherapeutic efficacy of curcumin in experimental paradigm of autism spectrum disorders. *Life Sciences*, 15(141), 156-69.

64. Frye R.E., Slattery, J., Delhey, L., Furgerson, B., Strickland, T. and Tippett. M. (2018). Foliniacid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Molecular Psychiatry*, 23(2), 247-256.

65. Costales J. and Kolevzon, A. (2016). The therapeutic potential of insulin-like growth factor-1 in central nervous system disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 63, 207-22.

66. Taliou A., Zintzaras, E., Lykouras, L. and Francis, K. (2013). An open label pilot study of a formulation containing the anti-inflammatory flavonoid luteolin and its effects on behavior in children with autism spectrum disorders. *Clinical Therapeutics*, 35(5), 592 602.

67. Rossignol D.A. and Frye, R.E. (2014). The use of medications approved for Alzheimer's disease in autism spectrum disorder: a systematic review. *Frontiers in Pediatrics.* 22(2), 87,1-8.

68. Hendren R.L., James, J.S., Widjaja, F., Lawton, B., Rosenblatt, A. and Bent, S. (2016). Randomized, placebo-controlled trial of methyl B12 for children with autism. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 26(9), 774-83.

69. Wink L.K., Adams, R., Wang, Z., Klaunig, J.E., Plawecki, M.H. and Posey, D.J. (2016). A randomized placebo-controlled pilot study of N-acetylcysteine in youth with autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, 7, 26.

70. Deepmala S.J., Kumar, N., Delhey, L., Berk, M., Dean, O., Spielholz, C. and Frye R. (2015). Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 55, 294-321.

71. Preti A., Melis, M., Siddi, S., Vellante, M., Doneddu, G. and Fadda, R. (2014). Oxytocin and autism: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 24(2), 54-68.

72. Mottolese R., Redoute J., Costes N., Le, B.D. and Sirigu, A. (2014). Switching brain serotonin with oxytocin. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(23), 8637-42.

73. Zamzow R.M., Ferguson, B.J., Stichter, J.P., Porges, E.C., Ragsdale, A.S. and Lewis, M.L. (2016). Effects of propranolol on conversational reciprocity in autism spectrum disorder: a pilot, double-blind, single-dose psychopharmacological challenge study. *Psychopharmacology*, 233(7), 1171-8.

74. Chez M.G., Aimonovitch, M., Buchanan, T., Mrazek, S. and Tremb, R.J. (2004). Treating autistic spectrum disorders in children: utility of the cholinesterase inhibitor rivastigmine tartrate. *Journal of Child Neurology*, 19(3), 165-9.

75. Liu H., Talalay, P. and Fahey, J.W. (2016). Biomarker-guided strategy for treatment of autism spectrum disorder. *Central Nervous System and Neurological Disorders Drug Targets*, 15(5), 602-13.

76. Singh K., Connors, S.L., Macklin, E.A., Smith, K.D., Fahey, J.W., Talalay, P. and Zimmerman, A.W. (2014). Sulforaphane treatment of autism spectrum disorder. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(43),15550-5.

77. Klaiman C., Huffman, L., Masaki, L. and Elliott, G.R. (2013). Tetrahydrobiopterin as a treatment for autism spectrum disorders: a double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Child Adolescent Psychopharmacology*, 23(5), 320-8.

78. İnternet: Türkiye İstatistik Kurumu, Web: www.tuik.gov.tr adresinden 30.06.2020'de alınmıştır.

79. Dogangun B., Karacetin, G. and Kayaalp, L. Çocuk ve ergenlerde aripiprazol kullanımıyla ilgili bir gözden geçirme. (2008). *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 15(3).

80. Rosenberg R.E., Mandell, D.S., Farmer, J.E., Law, J.K., Marvin, A.R. and Law, A. (2010). Psychotropic medication use among children with autism spectrum disorders enrolled in a national registry, 2007–2008. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40, 342-351.

81. Matthew S. and Beaulieu, A, A. (2012). Psychotropic medications in children with autism spectrum disorders: A systematic review and synthesis for evidence-based practice. *Journal of Autism and Developmental Disorder*, 42, 1592-1605.

82. Pandina G.J., Aman, M.G.and Findling, R.L. (2006). Risperidone in the management of disruptive behavior disorders. *Journal of Child Adolescent Psychopharmacology*, 16, 379-92.

83. McPheeters M.L., Warren, Z., Sathe, N., Bruzek, J.L., Krishnaswami, S., Jerome, R.N. and Veenstra-Vanderweele, J.A. (2011). Systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders. *Pediatrics,*127(5), 1312-21.

84. Gadow K.D., Brown, N.V., Arnold, L.E., Buchan-Page, K.A., Bukstein, O.G. and Butter, E. (2016). Severely aggressive children receiving stimulant medication versus stimulant and risperidone: 12-month follow-up of the TOSCA trial. *Journal of The American Academy of Child &Adolescent Psychiatry*, 55, 469-78.

85. Putignano D., Clavenna, A., Reale, L. and Bonati, M. (2019). The evidence-based choice for antipsychotics in children and adolescents should be guaranteed. *European Journal of Clinical Pharmacology,* 75(6), 769-776.

86. Arabgol F., Panaghi, L. and Nikzad, V. (2015). Risperidone versus methylphenidate in treatment of preschool children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Iranian Journal of Pediatrics*, 25, 265.

87. Fallah M.S., Shaikh, M.R., Neupane, B., Rusiecki, D., Bennett, T.A. and Beyene, J. (2019). Atypical antipsychotics for ırritability in pediatric autism: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 29(3),168-180.

88. Greenaway M. and Elbe, D. (2009). Focus on Aripiprazole: A Review of its use in Child and Adolescent Psychiatry. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry,* 18(3), 250-260.

89. Tuplin E.W. and Holahan, M.R. (2017). Aripiprazole, a drug that displays partial agonism and functional selectivity. *Current Neuropharmacology*, 15(8), 1192-1207.

90. Maneeton N., Maneeton, B., Putthisri, S., Sirijit Suttajit, S., Surinporn Likhitsathianand, S. and Srisurapanont, M. (2018). Aripiprazole in acute treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatric disease and treatment,* 14, 3063-3072.

91. Nadeau J., Sulkowski, M.L., Ung, D., Wood, J.J., Lewin, A.B., Murphy, T.K., Ehrenreich, M.J. and Storch, E.A. (2011). Treatment of comorbid anxiety and autism spectrum disorders. *Neuropsychiatry*, 1(6), 567-578

92. Wendy N.M., Carherine, L. and John, T. (2013). Quality of life in children and adolescents with autism spectrum disorders: what is konown about the effects of pharmacotherapy? *Pediatric Drugs,* 16, 123-128.

EKLER

EK-1. Klinik araştırmalar etik kurulu karar formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Türkiye'de Otistik Spektrum Bozukluklarında Farmakoterapi Eğilimleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Ankara Numune SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Talatpaşa Bulvarı No:5 Kat:1 Altındağ/Ankara
	TELEFON	0312 508 59 10
	FAKS	3125084938
	E-POSTA	anesetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr.Süreyya Barun			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Farmakoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza:

EK-1.(devam) Klinik araştırmalar etik kurulu karar formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Türkiye'de Otistik Spektrum Bozukluklarında Farmakoterapi Eğilimleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ		
	Karar No: 1936/2018	Tarih: 11.04.2018
	Yukarıda bilgileri verilen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Kliniği'nden Prof. Dr.Süreyya Barun sorumluluğunda yapılması planlanan ve Dr.Yurdum Karabacak'ın tezi olan"Türkiye'de Otistik Spektrum Bozukluklarında Farmakoterapi Eğilimleri" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hürrem BODUR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji	SBÜ Ankara Numune SUAM	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	
Prof. Dr. Ahmet Deniz BELEN	Beyin Cerrahi	SBÜ Ankara Numune SUAM	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Prof. Dr. Adem ÖZKARA	Aile Hekimliği	SBÜ Ankara Numune SUAM	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Işıl ÖZKOÇAK TURAN	Anestezi ve Reanimasyon	SBÜ Ankara Numune SUAM	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Sezer KULAÇOĞLU	Patoloji	SBÜ Ankara Numune SUAM	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof.Dr. Ülkem EVRİN KEMER	Göz Hastalıkları	SBÜ Ankara Numune SUAM	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Altuğ TUNCEL	Üroloji	SBÜ Ankara Numune SUAM	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Doç. Dr. Doğan UNCU	Tıbbi Onkoloji	SBÜ Ankara Numune SUAM	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☐	
Doç. Dr. İsmail KARABULUT	Fizyoloji	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç. Dr. Tanju TÜTÜNCÜ	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Numune SUAM	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	SBÜ Ankara Numune SUAM	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmzası:

EK-1.(devam) Klinik araştırmalar etik kurulu karar formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Türkiye'de Otistik Spektrum Bozukluklarında Farmakoterapi Eğilimleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

Uzm.Dr.Şeniz S. SULUBULUT	Tıbbi Farmakoloji	SBÜ Ankara Numune SUAM	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	KATILDI
Avukat Buket ÖZBEK	Hukuk	Ankara Barosu	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Selma KOBAL	İş İdaresi	Emekli	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☐	

*/Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza:

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler



Soyadı, adı	: Karabacak, Yurdum
Uyruğu	: T.C
Doğum tarihi ve yeri	: 26.10.1971
Medeni hali	: Evli
Telefon	: 0 505 335 32 34
e-mail	: yurdumkarabacak@gmail

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstütüsü	Devam ediyor
Lisans	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	1994
Lise	Yenimahalle Mustafa Kemal Lisesi	1988

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
1997	Başkent Ü.T.F.H Anestezi ve Reanimasyon ABD	Araştırma Görevlisi
1998-2001	Ankara Demetevler 1 Nolu Sağlık Ocağı	Pratisyen Hekim
2001-2004	Ankara Yenimahalle Sağlık Grup Başkanlığı	İlçe Eğitim Sorumlusu
2005-2006	Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı	Program Sorumlusu
2006-2009	Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı	Çocuk ve Ergen Sağlığı Şube Sorumlusu
2011-2012	Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı	Ergen Sağlığı ve Beslenme Şube Sorumlusu
2012-halen	SB Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı	Birim Sorumlusu

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

1 Karabacak O.R., Sener, NC, Yilmazer, D., Karabacak Y., Goktug H.N.G., Yigitbasi, O., Alper, M. Alpha adrenergic receptors in renal pelvis and calyces: can rat models be used? *Journal of the Brazilian Society of Urology*.

2 Karabacak O.R., Yilmazer, D., Ozturk, U., Sener, N.C., Saltas, H., Karabacak, Y. and Alper, M. The presence and distribution of alpha adrenergic receptors in human renal pelvis and calyces. *Journal of the Brazilian Society of Urology.*

Hobiler

Kitap okumak

Resim yapmak



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..