



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU

UZMAN REHBERİ

2022

***Otizm, Zihinsel Özel Gereksinimler ve
Nadir Hastalıklar Dairesi Başkanlığı***



T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Otizm, Zihinsel Özel Gereksinimler ve Nadir Hastalıklar Dairesi Başkanlığı
Otizm Spektrum Bozukluğu Uzman Rehberi

<i>T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın Numarası</i>	<i>ISBN</i>	<i>Yayın Tarihi</i>	<i>Revizyon Tarihi</i>	<i>Revizyon No</i>	<i>Sayfa</i>
<i>1245</i>	<i>978-975-590-857-1</i>	<i>Haziran - 2022</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>67</i>

Telif Hakkı Sahibi: © Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2022
*Tüm hakları Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğüne aittir.
Kaynak göstermeksizin alıntı yapılamaz.*

Tıbbi bilgiler sürekli değişime uğrayarak yenilenmektedir; o nedenle bu Rehberdeki bilgiler literatür bilgisi ile güncellenmelidir. Herhangi bir yanlış uygulamadan kaçınabilmek amacı ile standart güvenlik önlemleri dikkate alınmalıdır. Her hasta için en iyi uygulamayı yapmak sorumlu hekimin görevidir.

İLETİŞİM

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Otizm, Zihinsel Özel Gereksinimler ve Nadir Hastalıklar Dairesi Başkanlığı
Adres: Bilkent Yerleşkesi Üniversiteler Mah. Dumlupınar Bul. 6001. Cadde No: 9, Kat: 8, PK: 06800 Çankaya/Ankara
Tel: 0312 471 78 81
Web: www.shgm.saglik.gov.tr, <https://shgmnadirdb.saglik.gov.tr/>



ÖNSÖZ

Bakanlığımızın temel hedeflerinden biri, nitelikli ve etkili sağlık hizmetlerini hakkaniyet içinde sunmak olup sağlık hizmetlerinin erişilebilir, etkili, etkin ve kaliteli sunumunu sağlamak Bakanlığımızın 2019-2023 stratejik amaç ve hedefleri arasında yer almaktadır. Bu kapsamda Genel Müdürlüğümüz çatısı altında hazırlanan klinik rehber ve protokoller, sağlık olgularının yönetiminde kanıta dayalı iyi klinik uygulamaları tanımlamayı, hasta bakım ve güvenlik standartlarını belirlemeyi, etkili ve sürdürülebilir stratejilerin seçiminde tüm sağlık profesyonellerine rehberlik etmeyi hedeflemektedir.

Bu amaçla, sağlık olgularının tanı, tedavi, rehabilitasyon ve izlem süreçleri ile koruyucu ve önleyici hizmetlerin yönetimine ilişkin uluslararası kanıtların yerel yapılara uyumu göz önünde bulundurularak hazırlanan rehber ve protokoller ile müdahale ve bakım süreçlerinin standart hale getirilmesi için çalışmalar yürütülmektedir.

Otizm Spektrum Bozukluğu, yaşamın ilk yıllarında bulgu veren bireylerin sosyal gelişim, karşılıklı iletişim ve davranışlarını etkileyen bir bozukluktur. Son 20 yılda sıklığı neredeyse 200 kat artan otizm, her geçen gün yeni bilgilerin olduğu bir alan olarak da dikkat çekmektedir. Bu bağlamda ailelerin ve otizmlili bireylerin doğru bilgilenebilmesi kritik öneme sahiptir. Otizm Spektrum Bozukluğu Uzman Rehberimizde bu alandaki güncel bilgilerin yer alması ve sahada tanı ve tedaviyi sürdüren hekimlere bu bilgiler ışığında yol gösterilmesini hedefledik. Rehberimizin umulan katkıyı sağlamasını diler, emeği geçen çalışma ekibi üyelerine teşekkür ederim.

Prof. Dr. Ahmet TEKİN
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürü



ÇALIŞMA EKİBİ

Koordinatör	
Dr. Öğr. Üyesi Bahadır TURAN Uzm. Çg. Selda KÜÇÜK AKDERE	Karadeniz Teknik Üniversitesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Anabilim Dalı Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Otizm, Zihinsel Özel Gereksinimler ve Nadir Hastalıklar Dairesi Başkanlığı
Editör*	
Prof. Dr. Onur Burak DURSUN <i>Daire Başkanı</i>	Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Otizm, Zihinsel Özel Gereksinimler ve Nadir Hastalıklar Dairesi Başkanlığı
Yazarlar*	
Uzm. Dr. Asiye ARICI GÜRBÜZ	Adana Dr. Ekrem Tok Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi
Doç. Dr. Burak BAYKARA	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı
Uzm. Dr. Esen DEMİRDÖĞEN	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı
Prof. Dr. Gonca BUMİN	Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ergoterapi Bölümü
Uzm.Psk Gökhan BODUR	Trabzon Kanuni Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
Uzm. Dr. Gülsüm TONKAZ	Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi
Prof. Dr. Nahit MOTAVALLI MUKADDES	İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi
Prof. Dr. Nusret SOYLU	İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Uzm. Dr. Pınar ALGEDİK DEMİRAYAK	Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi
Uzm. Dr. Sümeyra KARAGÖZ	Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi
Uzm. Dr. Yavuz MERAL	Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi
Grafik Tasarım/Mizanpaj	
Selda CAN <i>Grafiker</i>	T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı
* İsim esas alınarak alfabetik sıraya göre düzenlenmiştir.	



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
ÇALIŞMA EKİBİ.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
1. TANIM VE TANILAMA.....	1
2. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
3. ETİYOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	3
3.1. Genetik Nedenler.....	3
3.2. Çevresel Nedenler.....	4
3.3. Nöroanatomik Bulgular.....	6
3.4. Nörofizyolojik Bulgular.....	6
3.5. Nörokimyasal Bulgular.....	7
4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	7
4.1. 0-12 Ay Arası Klinik Özellikler.....	8
4.2. 12-18 Ay Arası Klinik Özellikler.....	11
4.3. 18-24 Ay Arası Klinik Özellikler.....	12
4.4. 2-3 Yaş Arası Klinik Özellikler.....	12
4.5. Okul Çağı Dönemi.....	13
4.6. Ergenlik Dönemi.....	14
5. TANISAL TESTLER.....	14
6. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANISININ VE SÜRECİN AİLEYE AÇIKLANMASI.....	15
7. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNA EŞLİK EDEN GELİŞİMSEL DURUMLARIN DEĞERLENDİRMESİ.....	15
8. ÇOCUKLARIN BİLİŞSEL VE GELİŞİMSEL DEĞERLENDİRMESİ.....	16
9. OTİZMLİ ÇOCUKLARIN ÇOCUK NÖROLOJİ DEĞERLENDİRMESİ.....	18
10. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARIN İŞİTME DEĞERLENDİRMESİ.....	18
11. ETİYOLOJİK DEĞERLENDİRMEDE GENETİK ÇALIŞMANIN YERİ VE ÖNEMİ.....	19
12. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLAR İÇİN SOSYAL İNCELEME.....	19
13. RAPORLAMA SÜRECİ.....	20
14. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA FARMAKOLOJİK TEDAVİLER.....	21
14.1. Antipsikotikler.....	21
14.1.1. Tipik Antipsikotikler.....	21
14.1.2. Atipik Antipsikotikler.....	22
14.2. Antidepresanlar.....	25
14.2.1. Trisiklik Antidepresanlar (TCA).....	25



14.2.2. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI).....	25
14.2.3. Mirtazapin.....	27
14.2.4. Trazadon.....	27
14.2.5. Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI).....	27
14.3. Naltrekson.....	28
14.4. Sekretin.....	28
14.5. Lityum.....	28
14.6. Pirasetam.....	28
14.7. Dikkat Eksikliği ile İlgili İlaçlar.....	29
14.7.1. Psikostimülanlar.....	29
14.7.2. Atomoksetin.....	29
14.7.3. Alfa-2 Adrenerjik Agonistler.....	29
14.8. Antiepileptikler.....	30
14.8.1. Valproik Asit.....	30
14.8.2. Lamotrijin.....	30
14.8.3. Topiramet.....	30
14.8.4. Karbamazepin.....	30
14.8.5. Okskarbazepin.....	30
15. DEVAM EDEN PSİKOFARMAKOLOJİK ÇALIŞMALAR.....	31
16. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI.....	31
17. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA TAMAMLAYICI VE ALTERNATİF TEDAVİ	
YAKLAŞIMLARI.....	40
17.1. Alternatif Tıp Yöntemleri.....	40
17.2. Tamamlayıcı Tıp Yöntemleri.....	40
17.2.1. Zihin/Vücut Etkileşimine Dayalı Girişimler.....	40
17.2.2. Biyolojik Temelli Girişimler.....	40
17.2.3. Vücut Manipülasyonuna Dayalı Girişimler.....	40
17.2.4. Enerji Temelli Girişimler.....	41
18. KAYNAKLAR.....	46



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. DSM-5 Otizm Spektrum Bozukluğu Tanı Kriterleri.....	2
Tablo 2. Çevresel Etmenlerin Etiyolojideki Yeri	5
Tablo 3. NAC (2015) Raporunda Yer Alan Uygulamalar	39



KISALTMALAR LİSTESİ

ABA	Applied Behaviour Analysis
AGTE	Ankara Gelişim Tarama Envanteri
BAEP	Beyinsapı İşitsel Uyandırılmış Potansiyeller
BERA	İşitsel Beyinsapı Davranımı
DEHB	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DENVER II	Denver Gelişimsel Tarama Testi II
DBT	Duyu Bütünleştirme Terapisi
DIR	Etkileşimsel Oyun Terapisi (Developmental, Individual Differences, Relationship Based Model-Floortime-DIR)
ESDM	Erken Başlangıçlı Denver Modeli (Early Start Denver Model)
ETEÇOM	Etkileşim Temelli Erken Çocuklukta Müdahale Programı
GECDA	Gazi Erken Gelişim Değerlendirme Aracı
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
OÇEM	OÇEM
OSB	OSB
RAM	Rehberlik Araştırma Merkezi
TAT	Tamamlayıcı Alternatif Tıp
TEACCH	Otistik ve Benzer İletişim Güçlüğü Olan Çocuklar için Eğitim Programı Yapısal Öğretim Yöntemi
UDA	Uygulamalı Davranış Analizi
WÇZÖ-IV	Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği-IV
WÇZÖ-R	Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği-R



1. TANIM VE TANILAMA

Otizm spektrum bozukluğu, sosyal-iletişimsel alanda belirgin yetersizlik ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları ile karakterize, çocukluk çağının nörogelişimsel bozukluklarından biridir. Otizm spektrum bozukluğu (OSB) tanısı, çok disiplinli bir yaklaşımla çocuğun klinik değerlendirilmeleri ve aileden alınan bilgiler sonucunda yapılan klinik değerlendirme ile hekim tarafından konulmaktadır. Bu klinik değerlendirmede; ICD-10, DSM-5 (Mental bozuklukların tanısall ve istatistiksel el kitabı) ve otizm spektrum bozukluğu tanı kriterleri, rehberlik etmektedir. DSM-5 Otizm Spektrum bozukluğunda sosyal beceri, iletişim ve tekrarlayan basmakalıp davranış ve düşünceleri değerlendirmektedir. Henüz OSB tanısını koymak için kullanılabilecek laboratuvar testi veya görüntüleme yöntemi bulunmadığı için çocuğun davranış öyküsünün dikkatlice gözden geçirilmesi ve belirtilerin doğrudan gözlemlenmesi gereklidir. Teşhis konulabilmesi için belirtilerin işlevi bozması gerekir. Dil, bilişsel ve uyum yetenekleri ile duyuşal işlevlerin değerlendirilmesi, tanı sürecinin önemli bileşenleridir. Çocuğun ayrıntılı özgeçmiş bilgileri, aile, akran ve okul ortamlarındaki işlevi hakkında bilgi vermeli, aile görüşmelerinin yanında diğer ortamlardaki (okul gibi) davranış gözlemleri de elde edilmelidir. Aileden veya çocuk okula gidiyorsa okuldan istenen, çocuğun ev ve okul ortamında çekilen videoları, arkadaşlık becerilerini, taklit becerilerini, iletişim ve sosyalliğini, uyum becerilerini daha iyi değerlendirmek için gereklidir.

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından yayınlanan DSM-5 sınıflama sisteminde hastalığın tanı kriterleri iki boyutta ele alınmış ve önceki sınıflamalardan farklı olarak alt gruplardan bahsedilmemiştir.



Tablo 1. DSM-5 Otizm Spektrum Bozukluğu Tanı Kriterleri

A. Şimdi veya geçmişte farklı şekillerde görülen, toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin olması
<ol style="list-style-type: none">1. Sosyal-duygusal karşılık vermede yetersizlik (örn. sıra dışı toplumsal yakınlaşma, karşılıklı konuşmada güçlük çekme, ilgilerini, duygularını veya duygulanımını paylaşmada yetersizlik, sosyal etkileşime cevap vermeme gibi yetersizlikler).2. Sosyal etkileşim için kullanılan, sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (örn. sözel ve sözel olmayan iletişimde yetersizlikler, sıra dışı göz kontağı, beden dili veya jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik, yüz ifadesi ve beden dilinde bariz eksiklikler).3. İlişkileri geliştirmekte, devam ettirmekte ve anlamakta güçlük (örn. farklı toplumsal ortamlara uygun davranmamak, hayali oyunda yetersizlik, arkadaş edinememe ve arkadaşla ilgi duymama gibi).4. Şu anki şiddeti: Şiddet, sosyal iletişimsel alanda yetersizlikler ile kısıtlı ve tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.
B. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren, şu an veya geçmişteki sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler
<ol style="list-style-type: none">1. Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, nesne kullanımı veya konuşma (Basit motor stereotipler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, kendine özgü cümleler).2. Aynılıkta ısrar etme, rutinelere sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar (örn. önemsiz değişikliklerde aşırı kaygı, geçişlerde zorlanma, katı düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih etme gibi).3. Konu veya yoğunluk açısından sıra dışı sınırlı, sabit ilgiler (sıra dışı nesnelere anormal aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlı ilgiler).4. Duyusal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya uyarıların duyusal boyutuna aşırı ilgi (acıya/sıcağa aşırı duyarlılık, belirli ses veya dokunuşlara karşı beklenmeyen tepki, nesnelere aşırı koklama veya onlara aşırı dokunma, ışık veya hareketle görsel olarak çok meşgul olma). <p>Şu anki şiddeti: Şiddet, sosyal iletişimsel alandaki yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.</p>
C. Belirtiler erken gelişim dönemlerinde mevcut olmalı (toplumsal beklenti sınırlarını aşıcaya dek fark edilmemiş veya daha sonra öğrendiği yollarla gölgelenmiş olabilir)
D. Belirtiler sosyal, mesleki ve başka önemli alanlarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozukluğa yol açmalıdır.
E. Bu bozukluk zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gerilik sebebi ile birlikte olmamalıdır. Gerçi zihinsel yetersizlik ve OSB, sıklıkla bir arada görülür; ancak OSB ve zihinsel engellilik tanısı konması için sosyal iletişimsel düzeyin, genel gelişimin altında olması gerekir.
<p><i>Not: DSM-IV'e göre Otistik Bozukluk, Asperger bozukluğu ve YGB-BTA tanısı almış olanlara, OSB tanısı verilmelidir. Sosyal iletişimsel alanda problem olan, ancak OSB tanısı almayanlar, sosyal (pragmatik) iletişimsel bozukluk açısından değerlendirilmelidir.</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Zihinsel yetersizliğin eşlik edip etmediğini,- Dil yetersizliğinin eşlik edip etmediğini,- Bilinen bir tıbbi, genetik veya çevresel faktörün eşlik edip etmediğini,- Başka nöro-gelişimsel, ruhsal veya davranışsal durumların olup olmadığını,- Katatoninin eşlik edip etmediğini belirtiniz.



2. EPİDEMİYOLOJİ

Uzun yıllar nadir bir hastalık olarak bilinen otizmin sıklığı, giderek artmaktadır. Başlangıç verilerinin aksine Amerika Birleşik Devletleri'nin 'Hastalıkları Kontrol Merkezi' (Center for Disease Control) verilerine göre, hastalığın prevalansı 2006'da 1/150, 2008'de 1/88, 2012'de 1/68 ve 2014'de 1/45 olarak ve 2016 da 1/54 olarak tespit edilmiştir. Güney Kore'de 7-12 yaş grubu okul çağı çocukları ile yapılan bir epidemiyoloji çalışmasında ise OSB prevalansı 1/38 (%2,6) olarak saptanmıştır. Prevalans oranındaki artışı değerlendiren araştırmalar bu durumu, otizm konusunda artan bilgi ve farkındalık, sağlık hizmetlerine ulaşılabilirlik ve çevresel faktörler ile açıklamışlardır.

Pek çok araştırma OSB'nin, erkeklerde kızlardan üç-dört kat daha fazla görüldüğünü bildirmektedir. Bu oranın zeka düzeyi ile farklılık gösterdiği, erkeklerde daha yaygın olmak ile birlikte kızlarda hastalığın daha ağır seyrettiğini ve daha fazla mental retardasyonun eşlik ettiği bildirilmiştir. Ancak son on yılda, iyi işlev düzeyi olan kızlarda OSB tanısının sıklıkla ihmal edildiği ve tanının daha geç yaşa kaldığı bildirilmektedir.

3. ETİYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Otizm spektrum bozukluğunun (OSB), nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir. OSB'nin genetik ve çevresel pek çok faktörün birbiriyle etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

3.1. Genetik Nedenler

Otizm spektrum bozukluğu, psikiyatrik hastalıklar içerisinde en çok kalıtsallığa sahip bozukluklardan biridir. Yapılan aile, evlat edinme ve ikiz çalışmalarında, hastalığın kalıtsallık atfı %80-90 olarak bildirilmiştir. İkiz çalışmalarında, tek yumurta ikizlerinde görülme sıklığı %70 iken; bu oran çift yumurta ikizlerinde %3 olarak saptanmıştır. İkiz olmayan kardeşlerden birinde otizm var ise diğer kardeşlerde görülme oranı %3-10 arasında değişmektedir. İki kardeşte otizm var ise bu oran %30-50 arasında artmaktadır.

Hem aile çalışmaları hem de ikiz çalışmalarından elde edilen veriler, aile üyelerinin bazılarının otizm spektrum bozukluğu belirtilerinin bir kısmını (sosyal iletişim kurmakta zorluk, içe dönük kişilik özellikleri, konuşma gecikmesi vb.) taşıyor olabileceğini göstermiştir. Bu durum 'geniş aile fenotipi' olarak tanımlanmıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda, üvey kardeşlerde bile genel popülasyona göre otizm görülme oranının 2-3 kat fazla olması, otizmin genetik geçişini destekler niteliktedir. Ayrıca bu oran, birinci ve ikinci derece akrabalar içerisinde artar iken, daha uzak akrabalarda normal popülasyona yaklaşmaktadır.

Otizm spektrum bozukluğu ile ilgili 1000'e yakın gen ve SNP (tekli nükleotid polimorfizm) tanımlanmıştır. Tüm ekzom sekans analizleri OSB etiyojisinde, sekans-düzeyinde de novo mutasyonlarını vur-



gulamıştır. OSB'li çocukları olan ailelerde yapılan güncel bir çalışmada, tüm genom dizileme yapılarak, OSB'de fenotiplerin ve altta yatan genetik faktörlerin tespit edilmesi hedeflenmiştir. Bu çalışmada OSB'li birey başına, 73.8'de novo SNV (single nucleotide variants) ve de 12.6'de novo insersiyon/delesyon veya kopya sayısı değişkeni (CNVs=copy number of variations) bulunmuştur. 18 yeni aday gen, yani otizm risk geni saptanmıştır. Şüpheli genlerin olduğu yerlerde mutasyon gösteren bireylerde, adaptif beceriler anlamlı şekilde zayıf olarak tespit edilmiştir. OSB'li bireylerin %11,2'sinde moleküler temel saptanmış ve bunların %7,2'sinde CNV veya kromozal anomali olduğu bulunmuştur. Sonuçlar doğrultusunda; OSB'de genetik varyasyonların tespitinin, tanı ve tedavideki önemi vurgulanmıştır.

OSB'lilerde 470 postzigotik mozaik mutasyon (PMM) saptanmıştır. Aktarılan ebeveyn mozaik mutasyonları, çocuklarda tahmin edilen mutasyonların %6,8'ini oluşturmaktadır. PMM'ler, CHD2, CTNNB1, SCN2A ve SYNGAP1 gibi daha önceden nörogelişimsel bozukluklarla ilgili olarak saptanan risk genlerinde ve ayrıca ACTL6B, BAZ2B, COL5A3, SSRP1 ve UNC79 gibi kromatin yeniden şekillenmesinde rolü olan genlerde görülmüştür.

3.2. Çevresel Nedenler

Otizm spektrum bozukluğu kliniğinde gözlenen heterojenite, epidemiyolojik çalışmalarda saptanan hızlı prevalans artışı, etiyolojide çevresel etmenlerin araştırılmasına neden olmuştur. Özellikle de novo mutasyonların sık görülmesi çevre etkisini destekler iken; ikiz ve kardeş çalışmalarından elde edilen veriler, çevresel etmenlerin tek başına değil, epigenезis ile etkili olabileceğini gündeme getirmiştir. Epigenetik, kromozomdaki yapı değişimine bağlı olarak görülen gen ekspresyonundaki değişimdir. Andrews ve arkadaşları yaptıkları çalışmada OSB'li olgularda özellikle DNA bölgelerinde yoğunlaşan, metilasyon alanları ve beyin dokularında farklı metilasyon tipleri saptamışlardır. Araştırmacılar bu durumu, gen-çevre etkileşiminin göstergesi olarak yorumlamışlardır. Bu bağlamda yapılan araştırmalar, genetik ve çevresel risk faktörlerinin birbirlerini etkileyerek, OSB'nin şiddet ve riskini belirledikleri sonucuna varmışlardır.

Çevresel faktörleri inceleyen araştırmalar civa, kurşun, pestisidler, egsoz dumanı vb. toksik ajanların, malnutrisyon, D vitamini eksikliği ve gebelikte maruz kalınan bazı sorunların nöronal gelişimi doğrudan etkileyebileceğini bildirmişlerdir. Gebelik ve doğuma ait problemler [ileri ebeveyn yaşı (>35), gebelikte kanama, travma, ilaç (valproik asit, talidomit) kullanımı, gestasyonel diyabet, viral enfeksiyon (citomegalovirus-CMV, herpes simplex, rubella), düşük doğum ağırlığı, prematürite ve postmatürite] ile doğumdan sonra görülebilen hiperbilirubinemi, düşük apgar skoru, solunumsal distres sendromu gibi sorunların, otizm belirtileri olan çocuklarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Toksin, enfeksiyöz ajanlar gibi çevresel etkenlerin, immun sistemi uyararak neden olduğu inflamasyonun ve sitokin artışının, otizmin patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Folik asit eksikliğinin OSB ile ilişkisini inceleyen çalışmalardan elde edilen sonuçlar gebelik öncesi ve gebelikte folik asit alımının nörol tüp defektleri ile otizm riskini de azalttığı bildirilmiştir. Folik asidin,



fetüsün nörogelişimine yarar sağladığı düşünülmektedir.

Çevresel faktörler içerisinde OSB etiolojisinde en çok suçlanan, ileri anne-baba yaşıdır. Gamet hücrelerinde yaşa bağlı olarak meydana gelen, denovo mutasyonların, kalıtsal özellikler, yaşam boyu maruz kalınan çevresel etmenler ve epigenetik değişiklikler ile otizme neden olabileceği düşünülmektedir.

Son yıllarda üzerinde çalışılan konulardan biri de enfeksiyon ve inflamasyonlardır. Annenin gebeliğin de geçirdiği enfeksiyonlar sırasında oluşan maternal IgG antikorları ve diğer immun yanıtların, fetal kan-beyin bariyerini geçerek, nörogelişimsel süreçleri (nörogenez, proliferasyon, apoptozis, sinaptogenez, sinaptik budanma) etkilediği ileri sürülmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda maternal enfeksiyonların türü ve zamanlaması ile OSB arasında net bir ilişki gösterilememiş olsa da gebeliğin son döneminde, enfeksiyona bağlı oluşan ateşin önemli bir risk etmeni olduğu bildirilmiştir.

Geçmiş yıllarda OSB etiolojisinde sıkça tartışılan konulardan biri de aşıların otizme yol açtığı teorisidir. Yapılan çalışmalarda, özellikle suçlanan kızamık-kabakulak-kızamıkçık (MMR) aşısıyla, OSB arasında herhangi bir ilişki saptanmamış; hatta bir dönem aşılamanın durdurulmasıyla birlikte OSB vakalarında artış bildirilmiştir. Ayrıca, aşılarla OSB ilişkisini savunan yayınlar yanıtıcı olduğu için bilimsel literatürden çıkartılmıştır.

OSB etiolojisinde suçlanan çevresel etmenlerin, etiolojideki yeri yapılan araştırmaların sonucuna göre Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. Çevresel Etmenlerin Etiolojideki Yeri

İleri baba yaşı	+++
İleri anne yaşı	++
D vitamini eksikliği	+/-
Hamilelikte enfeksiyonlar	+
Cıva maruziyeti	-
Tarım ilaçlarına maruziyet	+/-
Aşılar	-
Egzoz dumanı	+/-
Hipoksi	?
Prematürite	+/-
Beslenme	-
Antidepresanlar	-
İnfertilite	?
Yardımcı üreme teknikleri	-
Büyük ebeveyn sigara kullanımı	+
Doğumlar arası sürenin aşırı azlığı veya çokluğu	+



3.3. Nöroanatomik Bulgular

Nörogörüntüleme teknikleri ile yapılan araştırmalar, OSB'li bireylerin beyinlerinde görülen yapısal değişiklikler üzerine odaklanmıştır. Bu araştırmalarda OSB'li bireylerde, striatal hacmin büyük olduğunu gösteren sonuçlar olduğu gibi küçük olduğunu gösteren sonuçlar da tespit edilmiştir. Hipokampal hacmin daha küçük olduğu, erken yaşlarda amigdala hacminin daha büyük olduğu bildirilmiştir. Özellikle frontal ve temporal bölgelerde spesifik olmak üzere, toplam gri cevher hacminde ve kortikal kalınlıkta artış gösterilmiştir. Değişen frontal ve striatal hacimler ve fronto striatal bağlantısallık, yürütücü işlev kusuru ile temporal bölgedeki değişiklikler dil ile özellikle çocukluk çağında artan amigdala hacmi ise sosyal davranışlar ve emosyonlarla ilişkilendirilmiştir. Fakat tüm bu çalışmaların sonuçlarının heterojen ve birbiriyle tutarsız olduğu belirtilmiştir.

Çok uluslu ENIGMA (Enhancing Neuroimaging Genetics Through Meta-Analysis) OSB grubunun OSB'li bireyler ile sağlıklı kontrollerin beyin morfometrilerinin karşılaştırıldığı geniş örneklemli, çok merkezli bir çalışmada, subkortikal hacim, kortikal kalınlık ve yüzey alanı ölçümü değerlendirilmiştir. OSB'li bireylerde subkortikal bölge kalınlığında artış, pallidum, putamen, amigdala, nukleus hacminin küçük, frontal kortekste artmış kortikal kalınlık, temporal kortekste azalmış kortikal kalınlık olduğu tespit edilmiştir. Yaş etkisine bakıldığında; sağlıklı gelişen çocuklar ve OSB'li bireyler arasında kortikal kalınlık açısından en çok farkın görüldüğü zamanın, ergenlik dönemi olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, OSB'de bilişsel ve affektif fonksiyonlarda önemli olan striatal, frontal ve temporal bölgelerin anormal gelişiminde, yaşam boyu karşılıklı etkileşim olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

3.4. Nörofizyolojik Bulgular

OSB'li bireylerde beynin elektriksel aktivitesi ve zamana ilişkin yanıtları elektroensefolgram (EEG), olaya bağlı potansiyeller (event related potentials, ERP) gibi ölçümler ile araştırılmıştır. OSB tanılı bireylerde, özgül olmayan EEG anomalileri %6-74 arasında değişmekle birlikte ortalama %40 oranında iken; eşlik eden epilepsi ortalama %30(4-42) olguda görülmektedir. Düşük IQ seviyesi, doğum komplikasyonları ve komorbid tıbbi ve nörolojik hastalıklar varlığında, epilepsi riski daha da artmaktadır. OSB'li bireyler, tipik gelişen bireylere göre 3-22 kat daha fazla epilepsi riskine sahiptir.

Araştırmalar neticesinde birbirinden farklı sonuçlar elde edilse de en tutarlı bulgular hemisferik asimetri, soldan sağa artmış anormal lateralizasyon, azalmış alfa, beta ve gama bantlarıyla ilgilidir. Bu veriler OSB'nin bir beyin bağlantı bozukluğu olduğunu desteklemiştir.

Olaya bağlı potansiyellerinde (ERP), OSB tanısı olanlar ile tipik gelişenler arasında sosyal uyaranlara karşı kortikal yanıt hızının farklı olduğu bildirilmektedir.

Özetle; OSB'li bireylerde nörofizyolojik ölçümler, nöral ileti hızı azalması, sosyal uyaranı fark etme



eksikliği, hem azalmış hem de çoğalmış beyin aktivasyonu, değişmiş topografik dağılımı ve beyinde yetersiz bağlanırlığı göstermektedir. Bu bulguların otizme özgü olmadıkları, ayrıca endofenotip olarak da değerlendirilebileceği bildirilmektedir.

3.5. Nörokimyasal Bulgular

Birçok çalışma serotoninin, erken beyin gelişimi sürecinde otizmin etiolojisinde yer aldığını göstermiştir. OSB'li çocuklarda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında SERT veya 5 HTT gibi serotonin taşıyıcıları veya serotonin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bazı çalışmalar OSB'li bireylerin trombositlerinde, %20-50 oranında serotonin artışı olduğunu göstermektedir. Ayrıca platelet ve nöronal 5 HT taşınmasını kodlayan SLC6A4 genindeki polimorfizm de otizmle ilişkilendirilmiştir. Gabaminerjik ve glutaminerjik sistemlerdeki değişikliklerin, bozulmuş bir eksitator/inhibitör dengeye neden olduğu ve otizm davranışları ve çeşitli nörogelişimsel bozukluklar için potansiyel mekanizmalar olabileceği öne sürülmüştür. OSB'li çocuklarda plazma GABA ve glutamat seviyeleri değişiklik göstermektedir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında OSB'de özellikle plazma GABA ve glutamat/glutamin oranında önemli bir yükselme varken, plazma glutamin ve glutamat/GABA oranı önemli ölçüde daha düşüktür.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

DSM-5 sınıflama sistemi, OSB'nin klinik özelliklerinin sosyal-iletişimsel alanda “yetersizlik ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları” olmak üzere iki boyutta ele almıştır. Bu belirtilerin büyük çoğunluğu erken çocukluk dönemlerinde başlamasına rağmen, her zaman erken çocukluk döneminde fark edilmeyebilir.

İletişim ve toplumsal etkileşim alanında yetersizlik: Toplumsal iletişimde, duygusal ve sosyal etkileşimde, karşılıklı diyalog sürdürmekte, sözel olmayan iletişim becerilerinde, yaşına uygun insan ilişkisi kurmakta ve yürütmekte, problemler içeren bu durum, otizmin temel belirtilerindedir. Bu problemlerin görülme biçimi ve şiddeti çocuğun yaşı, zekâ düzeyi ve dil becerisine göre değişmektedir.

OSB tanımlı çocukların, küçük yaşlardan itibaren gelişimine uygun arkadaşlık ilişkisi geliştirme, karşılıklı sosyal ve duygusal etkileşimde bulunma becerileri, yaşlarına oranla kısıtlıdır. Dili kullanma becerisi daha iyi olan OSB'li çocuklar bile, yeni sosyal ortamlara uyum sağlamada, bir konu hakkında karşılıklı görüş alışverişinde bulunmada, ilgi alanlarını, duygularını ve başarılarını başkaları ile paylaşmada zorlanırlar. Ayrıca bu çocukların taklide dayalı becerileri yetersiz, ortak dikkat süreleri çoğunlukla kısadır.

Sözel olmayan iletişim becerisindeki yetersizlik, otizmlilerde göz temasının yokluğu, zayıflığı veya tuhaflığı, jest-mimik ve beden dilini kullanma becerisinde farklılık, dilin pragmatik kullanımı ve empati kurma becerisinde zayıflık şeklinde görülebilmektedir.



Erken çocukluk dönemlerinden itibaren OSB'li çocuklar, yaş, kültür ve cinsiyet normlarına uygun insani ilişkiler geliştirmekte, sürdürmekte ve anlamakta problem yaşarlar. Yaşıtlarıyla uygun oyun oynamaya ya da onların oynadıkları oyuna ilgi duymama gibi davranışlar sergilerler.

Kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları: OSB tanısı için ikinci temel belirti grubu olan bu belirtiler, yaşla birlikte değişmekte ve farklı görünüm sergilemektedir. Erken çocukluk döneminde, normal gelişen çocuklar da görülebilen el çırpma, sallanma gibi tekrarlayıcı motor davranışlar, OSB'li çocuklar da sıkça görülmektedir. Ancak normal gelişen çocuklarda bu davranışların 3-4 yaşlarında kaybolurken, OSB'li olgularda ilk 5 yılda artarak devam ettiği tespit edilmiştir.

OSB'li çocuklarda sallanma, kendi etrafında dönme, el çırpma gibi stereotipik davranışlar, oyuncakları işlevine uygun oynamama (oyuncakları sıralama, araba tekerliği çevirme), aynı kelime veya cümleyi defalarca tekrarlama (ekolali) gibi davranışlar sık görülebilmektedir. Aynı işlerin tekrarında ısrarcı olabilir ve rutinleri bozulduğunda kaygılanıp, huzursuzlanabilirler. Bazen tuhaf nesnelere (kartvizit, araba markası) ilgi duyabilir ve özel ilgi alanları hakkında yaşlılarında daha fazla düzeyde bilgi sahibi olabilirler.

DSM-5 ile birlikte, OSB'li çocuklarda görülebilen tat, koku, ses ve dokunsal uyarılara karşı aşırı duyarlılık (hipersensitivite) veya ağırlı uyarılara karşı az duyarlılık (hiposensitivite) tanı ölçütleri arasına girmiştir.

Otizm spektrum bozukluğunun temel belirtileri farklı yaş gruplarında benzer olmakla birlikte, bu belirtilerin ortaya çıkış şekli ve günlük hayattaki işlevleri etkileme derecesi bireyler arasında farklılık gösterebilmektedir.

4.1. 0-12 Ay Arası Klinik Özellikler

Bu yaş diliminde, çocuğun davranışlarından şüphelenen aile sayısı oldukça azdır. Çocuklar, tipik gelişen yaşlılarıyla sosyal-iletişimsel yönden farklılık gösterir.

3 aylık normal gelişen bir çocuk;

- ▶ Mırıldanma şeklinde ses çıkarır,
- ▶ Göz teması kurar,
- ▶ Gözüyle bir nesneyi takip eder,
- ▶ Karşılıklı gülümser.

Eğer bu özelliklerden herhangi biri gelişmemişse 'riskli bebek' olarak değerlendirilebilir.



6 aylık bir bebeğin daha fazla sosyal-iletişimsel becerilere sahip olması beklenir. Bu yaş diliminde normal gelişen bir çocuk;

- ▶ Çevresindeki farklı yüz ve seslere tepki verir,
- ▶ Kucağa alınmak ister, bunun için kollarını uzatabilir,
- ▶ Ebeveynlerini ya da bakım vereni görünce gülümser,
- ▶ Bazı yüz hareketlerini taklit etmeye çalışır,
- ▶ Nesnelere, oyuncaklara uzanmaya çalışır.

Eğer bu özelliklerden herhangi biri gelişmemişse 'riskli bebek' olarak değerlendirilir ve takibe alınır. 9 aylık bir bebek ise;

Anne veya bakım verenin dikkatini yönelttiği yere ilgi duyar (Nereye bakıyor? Nereyi işaret ediyor?).

- ▶ Emin olmadığı durumlarda annesinin yüz ifadesini kontrol eder,
- ▶ El sallama gibi anlamlı jest-mimik kullanımı başlar,
- ▶ Nesne sürekliliği başlar, ceee gibi oyunlara ilgi duyar,
- ▶ Uzatılan iki nesne arasında tercih yapabilir,
- ▶ Dikkatini ebeveyn ile oyuncak arasında değiştirebilir,
- ▶ Bazı kelimelerin anlamlarını ayırt edebilir,
- ▶ Hoşuna giden bir eylemin devamını istediğinde yüzünüze bakarak, sesler çıkararak ya da vücudunu hareket ettirerek belli etmeye çalışır.

****EĞER BU ÖZELLİKLERDEN HERHANGİ BİRİ GELİŞMEMİŞSE 'RİSKLİ BEBEK' OLARAK DEĞERLENDİRİLİR VE TAKİBE ALINIR.***

Landa (2011), 6-9 aylık zaman diliminde çocuklarda otizm durumunu değerlendirmek için önemli ipuçlarından bahsetmektedir. Bu belirtiler beş ayrı alanda toplanmıştır ve şu şekildedir:

İletişim Alanı

- ▶ Babıldamanın olmayışı veya nadir olması,
- ▶ Ses çeşidinin babıldarken az olması,
- ▶ Konuşanın yüzüne bakmaması,
- ▶ Bakım verenin sesine sesli yanıt vermemesi,
- ▶ Anormal yüksek tonda cıyıklama.



Sosyal Alan

- ▶ Göz kontaklı yetersizliği,
- ▶ Karşılıklı gülümsemenin olmayışı veya nadir oluşu,
- ▶ İsmi çağırılınca bakmama,
- ▶ Nötr duygulanım,
- ▶ Bakım verenle etkileşim sırasında kısa süreli göz teması,
- ▶ Pasif olma, bakım verenin yardımı ile istediği oyuncaklara ulaşma,
- ▶ Kucağa alınma ve başka kişilerle oynama beklentisinin zayıf oluşu.

Motor Alan

- ▶ Hipotoni,
- ▶ El koordinasyonunda zayıflık,
- ▶ Motor gelişim gecikmesi (sırtüstü pozisyondan oturmaya çekilince, kafanın geri kalması),
- ▶ Dokunma ve diğer duyuşsal uyaranlara aşırı veya az tepki,
- ▶ Beslenme sorunları (belli çeşitleri reddetme),
- ▶ Garip duruş veya aşırı tekrarlayıcı hareketler.

Oyun

- ▶ Bazı objelere veya parçalarına aşırı veya atipik ilgi,
- ▶ Tekrarlayıcı belli objelerle oyun,
- ▶ Objeleri keşfetmeme veya tuhaf biçimde inceleme, mesela göze yakın tutma, aşırı ağız oynatma.

Düzenleyici İşlevler

- ▶ Uç mizaçlar (aşırı pasif, aşırı reaktif, az yanıtı),
- ▶ Huzursuz olduğunda sakinleştirilmesi zor.

9-12 ay arasında normal gelişen çocuklar sosyal ve iletişimsel becerilerin çoğunluğunu gösterir. Bu dönemde çocuklar;

- ▶ Aile üyelerini tanır, yabancı kişilere daha farklı tepkiler verir,
- ▶ Tanıdığı kişilerin kendisine sarılmasından hoşlanır,
- ▶ Kendilerini güvensiz hissettiklerinde ya da canları yandığında yatıştırılmak için ebeveynlerini ya da bakım verenini arar,
- ▶ 'cece oyunu' gibi karşılıklı oyunlar oynamaktan zevk alır,
- ▶ Mutlu, üzgün, şaşırılmış gibi duygusal yüz ifadelerini ya da basit hareketler ile sesleri taklit etmekten keyif alır,
- ▶ İşaret edilen nesneye bakmaya çalışır,



- ▶ İsteddiği şeyleri işaret ederek göstermeye çalışır,
- ▶ İlgilendiği nesne veya oyuncacı başkalarına göstermeye çalışır ve insanların tepkisi için yüzüne bakar,
- ▶ Çevresindeki kişilere karşı ilgilidir,
- ▶ İsmi ile çağrıldığında dönüp bakabilir,
- ▶ Konuşan kişilere dikkatlerini yönlendirirler,
- ▶ Basit taklitleri (el sallama gibi) yapmaya çalışır,
- ▶ Bol bol konuşmaya benzer anlamsız sesler çıkarır ve bir yaşına doğru birkaç kelime söyleyebilir.

****1 YAŞINDA BU ÖZELLİKLERİN BAZILARI BİLE GÖRÜLMÜYOR İSE ‘RİSKLİ BEBEK’ OLARAK DEĞERLENDİRİLİR VE TAKİBE ALINIR.***

4.2. 12-18 Ay Arası Klinik Özellikler

- ▶ Göz teması yetersizdir,
- ▶ Güldürdüğünüzde gülmez,
- ▶ Konuşup eğlendirildiğinde tepkisi zayıftır,
- ▶ İnsan yüzünden ziyade, cansız nesnelere uzun uzun gözlemler,
- ▶ İsmiyle seslenildiğinde dönüp bakmaz,
- ▶ Bazıları bu yaşta çok sessizdir,
- ▶ Gösterdiğiniz ya da işaret ettiğiniz bir eşyaya (örneğin oyuncacağa) dönüp bakmaz,
- ▶ İlgilendiği bir eşyayı göstermek için size getirmez,
- ▶ Bir şeyin ilgisini çektiğini belirtmek için işaret parmağını kullanmaz,
- ▶ “bay bay” yapma, öpücük gönderme gibi taklide dayalı becerileri zayıftır ya da öğrenemez,
- ▶ ‘cee’ oyununa ilgi duymaz,
- ▶ Bazılarında tuhaf hareketler, parmak ucunda yürüme ve garip el hareketleri görülür,
- ▶ Oyuncakları ile uygun oynamaz, oyuncacığın detaylarına ilgi gösterir,
- ▶ Anlamlı kelimeler başlamamış veya azdır,
- ▶ Bazen basit komutları anlamaz.

**** ÇOCUKTA HERHANGİ BİR BELİRTİNİN VARLIĞI HALİNDE TANISAL DEĞERLENDİRME İÇİN MUTLAKA ÇOCUK VE ERGEN PSİKIYATRİSTİNE BAŞVURULMALIDIR.***



4.3. 18-24 Ay Arası Klinik Özellikler

- ▶ Hem istediği şeyleri göstermek için hem de ilgi duyduğu şeyleri sizinle paylaşmak için işaret parmağını kullanmaz, sıklıkla sizin doğru yöne bakıp bakmadığınızdan emin olmak için dönüp yüzünüze bakmaz,
- ▶ Yetişkinlere ya da akranlarına ilgi göstermez,
- ▶ Anlamlı kelimesi yoktur ya da yetersizdir,
- ▶ Basit komutları anlamaz,
- ▶ Taklide dayalı oyun oynayamaz (örn bebeğe mama yedirme, boş bir bardaktan su içme),
- ▶ Öpücük gönderme, el sallama gibi basit jestleri kullanamaz.

*** ÇOCUKTA HERHANGİ BİR BELİRTİNİN VARLIĞI HALİNDE TANISAL DEĞERLENDİRME İÇİN MUTLAKA ÇOCUK VE ERGEN PSİKIYATRİSTİNE BAŞVURULMALIDIR.**

***AYRICA AİLEDEN ALINAN ÖYKÜDE, ÇOCUĞUN KAZANMIŞ OLDUĞU BECERİLERDEN (GÖZ TEMASI, GÜLÜMSEME, SES ÇIKARMA GİBİ SOSYAL VE DİL BECERİLERİ) HERHANGİ BİRİNDE GERİLEME VARSA MUTLAKA ÇOCUK VE ERGEN PSİKIYATRİSTİNE YÖNLENDİRİLMELİDİR.**

4.4. 2-3 Yaş Arası Klinik Özellikler

Aileler sıklıkla bu yaş aralığında başvururlar ve en sık başvuru sebebi konuşma gecikmesidir.

- ▶ Sosyal gülümsemenin yetersizliği ya da yokluğu,
- ▶ İnsanların yüzüne bakmama, umursamama,
- ▶ Yaşlılarına karşı ilgisizlik, birlikte oyun oynamama,
- ▶ Tuhaf tekrarlayan hareketler (parmak ucunda yürüme, sallanma, dönme, kanat çırpma, el hareketleri),
- ▶ Tuhaf nesnelere takıntı ve aşırı ilgi (dönen nesnelere, araba plakaları, amblemler vs.),
- ▶ Yalnızlığı tercih etme, çevreden izolasyon,
- ▶ Basit taklide dayalı becerileri yapamama (bay bay, öpücük vb.),
- ▶ Dil gelişiminde gerilik.

*** ÇOCUKTA HERHANGİ BİR BELİRTİNİN VARLIĞI HALİNDE TANISAL DEĞERLENDİRME İÇİN MUTLAKA ÇOCUK VE ERGEN PSİKIYATRİSTİNE BAŞVURULMALIDIR.**



3 yaş sonrası otizmin belirtileri nerdeyse tamamıyla şekillenmiştir.

- ▶ Yaşıtlarından belirgin farklıdır,
- ▶ Toplumsal-duygusal karşılık vermede yetersizlik,
- ▶ Sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (anormal göz kontağı, beden dili veya jestleri anlamakta kullanmakta yetersizlik, yüz ifadesinde yetersizlik),
- ▶ İlişkileri geliştirmekte, devam ettirmekte ve anlamakta güçlük (hayali oyun paylaşamama, arkadaşla ilgi duymama, arkadaş edinememe, toplumsal ortamlara uygun davranamama),
- ▶ Tekrarlayıcı motor hareketler, obje kullanımı veya konuşma (basit motor stereotipiler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, idiyosenktreatik cümleler),
- ▶ Aynı olmakta ısrar, rutine sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel veya sözel olmayan davranışlar (ufak değişimlerde aşırı stres, geçişlerde zorluk, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya yemeği tercih etme),
- ▶ Konu veya yoğunluk açısından anormal olan sınırlı, sabitlenmiş ilgi alanları,
- ▶ Duyusal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya çevrenin duyusal boyutuna aşırı ilgi (acıya/sıcağa aşırı duyarsızlık, belirli ses veya dokunuşlara karşı beklenmeyen tepki, nesnelere aşırı koklama veya onlara aşırı dokunma, ışık veya hareketle görsel olarak çok meşgul olma).

*** ÇOCUKTA HERHANGİ BİR BELİRTİNİN VARLIĞI HALİNDE TANISAL DEĞERLENDİRME İÇİN MUTLAKA ÇOCUK VE ERGEN PSİKİYATRİSTİNE BAŞVURULMALIDIR.**

4.5. Okul Çağı Dönemi

Önceki dönemlerde görülen temel belirtiler devam etmektedir. OSB'li çocuklar sosyal beceri ve ilgileri açısından birbirlerinden farklıdır. Wing ve Atwood (1987) bu çocukları okul çağında üç gruba ayırmıştır:

- ▶ **Soğuk-mesafeli grup:** otizmin klasik temel özelliklerini taşırlar. Genelde çekingendir, kendisi sosyal ilişki başlatmaz, sosyal ilişkiye karşı yanıtsızdırlar. Zamanın çoğunu tekrarlayıcı davranışlar ile geçirirler.
- ▶ **Pasif grup:** Sosyal ilişkiden kaçmazlar ancak katılmaya hevessizdirler. İlk gruba göre daha iyi işlevleri vardır.
- ▶ **Aktif ancak tuhaf grup:** İyi işlev düzeyleri vardır. Genelde başkalarıyla etkileşimi başlatabilirler ancak ilişki biçimleri tuhaftır. Sık ve tekrarlayıcı sorular sorarlar.

Sözel ve sözel olmayan iletişim becerileri kısıtlıdır. Pek çok OSB'li çocukta dil becerisi zayıftır.

Bu çocuklar çok fazla akademik ve sosyal uyum sorunu yaşarlar. Klinik belirtileri daha ağır olan, zihinsel yetersizlik eşlik eden OSB'li çocuklar, otizimli çocuklar için hazırlanan okullara devamı uygun iken;



hafif belirtiler ile seyreden, işlevselliği daha iyi olan çocukların, tipik gelişen çocuklar ile aynı okula devamı söz konusudur. Ancak yine de gerek akademik gerek sosyal beceri alanlarında zorluk yaşanmaktadır. Gölge öğretmen ve eşlik eden psikiyatrik bozuklukların uygun şekilde tedavisi bu zorlukları kolaylaştırabilir.

4.6. Ergenlik Dönemi

Zihinsel yetersizliğin eşlik ettiği durumlarda, OSB'nin temel belirtileri devam etmektedir. Sıklıkla öfke, dürtü kontrol sorunları, öz bakımda kısıtlılıklar ve yıkıcı davranış problemleri eşlik etmektedir. İyi işlevli OSB tanılı bireylerde ise; akranlarıyla ilişki kurmada yaşadığı zorluk, 'farklı' olmanın farkındalığının gelişmesi ile depresyon daha sık görülmektedir.

5. TANISAL TESTLER

Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı, altın standart olarak çocuk ve ergen psikiyatrisi uzmanı tarafından, çocuğun klinik olarak gözlenmesi ve ebeveyn görüşmesi ile konulmaktadır. Bazı yapılandırılmış görüşme yöntemleri kullanılabilir. Bunlar; Otizm Tanısal Görüşme (ADI-R), Otizm Tanısal Gözlem Ölçeği (ADOS), The Developmental, Dimensional and Diagnostic Interview (3d1)'dir. Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı koyarken, Çocuk psikiyatri doktoru uygun gördüğü takdirde belirti şiddetini tespit etme ve belirtileri öğrenmek amacıyla, bazı ölçekleri doldurabilir veya aileye doldurtabilir. Bunlar;

Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği (CARS): Tanı sürecine yardımcı olan değerlendirme araçlarından biri CARS (Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği)'dir. İki yaş ve üstü çocukların otizm spektrum bozukluğu açısından değerlendirilmesini sağlar. Ayrıca OSB tanısı konulan çocuğun belirti şiddetini de değerlendirerek süreci takip ederken, belirtilerin şiddetindeki artış ve azalışın da takip edilmesine olanak tanır. Bu çocukların insanlarla ilişki kurması, empati, yani karşısındakinin duygularını fark edebilme, duygusal tepki, vücut kullanımı, nesne kullanımı, değişimlere uyum, görsel tepki, dinleme, tat, koku ve dokunma, korku ya da gerginlik, sözel iletişim, sözel olmayan iletişim, etkinlik düzeyi, zihinsel tepkilerin düzeyi ve tutarlılığı ile genel izlenimlerin değerlendirilmesini sağlar.

Sosyal İletişim Ölçeği (SCQ): Sosyal iletişim ölçeği, otistik belirtilerin sorgulandığı, birincil bakım verenin doldurduğu bir ölçektir. Her madde gelişimsel olarak uygun olmayan davranışların varlığı ya da yokluğunu değerlendirir.

Otizm Davranış Kontrol Listesi (ABC): Duyusal, ilişki kurma, beden ve nesne kullanımı, dil becerileri, sosyal ve öz bakım becerileri olmak üzere toplam beş alt ölçekten oluşan bir değerlendirme aracıdır.



6. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANISININ VE SÜRECİN AİLEYE AÇIKLANMASI

Ülkemizde Otizm Spektrum Bozukluğu tanı ve raporlandırma süreçleri çocuklar için özel gereksinim değerlendirmesi hakkında yönetmelik ve Tıpta Uzmanlık Kurulu Müfredat Oluşturma ve Standart Belirleme Sistemi (TUKMOS) çerçevesinde birincil olarak çocuk ve genç psikiyatri uzmanlarının sorumluluğundadır. Tanı koyma sürecinde, çocuk psikiyatristine özellikle anne ve baba olarak ebeveynlerin başvurması önem taşır. Yukarıda bahsedilen tanısal süreçlerde en çok dikkat edilmesi gereken nokta klinik tanıyı destekleyecek verilerin elde edilmesi sırasında yeterli zamanın ayrılmasıdır. Tanının ilk görüşmede konulması bir hekimlik başarısı olarak algılanmamalı, gözlem, anamnez ve tanının açıklanması aşamaları için yeterli süre verilmelidir. Aileler, hekime otizm spektrum bozukluğu tanısı, istenen ek testler ve bozukluğun seyri ile ilgili sorular sorabilirler. Doktorun, OSB tanısıyla ilgili bilgileri anne babaya birlikte, anlamalarını kolaylaştıracak şekilde açıklaması, yaklaşım sürecini kolaylaştırmaktadır. Birçok ebeveyn çocuklarında yolunda gitmeyen durumlar olduğunun farkında olmakla birlikte, çocuklarını yaşıtlarıyla karşılaştırdıklarında, bunun artık bir sorun olduğunu görüp hekime başvururlar. Hekim otizm tanısını, çocuğun gelişimsel olarak kısıtlı olan alanlarını ve bu kısıtlılığa bağlı olarak çocuğun ihtiyaçlarını belirleyerek, tanıyı aileyle paylaşır. Hekim tanıyı paylaştıktan sonra ailenin sorularına, düşüncelerine yer vererek takip ve tedavi seçeneklerini açıklar. Tanı paylaşıldıktan sonra ailenin bu tanıyı kabul etmesi zor bir süreçtir. Aile bu tanıyı duyduktan sonra, çocuğu ile ilgili hayal ettiklerinin gerçekleşmeme ihtimali, ailede bir yakını kaybetmiş gibi, yas belirtilerine yol açabilir. Aile bu süreçte öncelikle tanıyı inkâr etme ve şok yaşayabilir, çaresizlik, öfke ve üzüntü hissedebilir. Ailenin hissettiği bu duygular ve yaşadığı yas, beklenen normal durumlardır. Aileye, süreç ilerledikçe hem çocuklarının tanısını kabul etmelerinin hem de bu durum ile ilgili kendi duygularını kabul etmelerinin gerektiği açıklanır. Aileye kendi duygularını ifade etmek ve bu durumla baş etmekte zorlandıklarında, psikiyatri hekiminden yardım almaları tavsiye edilmelidir.

7. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNA EŞLİK EDEN GELİŞİMSEL DURUMLARIN DEĞERLENDİRMESİ

OSB’li çocukların eşlik eden hastalıkları zihinsel gelişim sorunları, öğrenme güçlükleri, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), anksiyete bozuklukları, konuşma ve dil bozuklukları olabilir. Bu durumlar, OSB semptomlarının ortaya çıkış şeklini etkileyebilir ve bireyin sosyal ve fonksiyonel bozukluğunu farklı yaş dönemlerinde, farklı şekillerde ortaya çıkmasına neden olabilir.

Bilişsel Değerlendirme: 6 yaşından küçük çocukların gelişim düzeylerini ve 6 yaşından büyük çocuklarda ise ülkemizde IQ’yu belirlemek için bir dizi standartlaştırılmış test kullanılır. Çocuk gelişim uzmanı



veya psikolog tarafından çocuğa yapılabilecek uygun test seçilip, bilişsel değerlendirme yapılır. Zihinsel engelli bazı çocuklarda, OSB belirtileri olsa da OSB'nin tanı listelerini karşılamadığı da görülebilir.

Dil Değerlendirilmesi: OSB'nin temel belirtilerinden biri sosyal etkileşimin, sözel ve sözel olmayan iletişim kullanımındaki farklılık ve kısıtlılıktır. Konuşma terapisti tarafından, çocuğun dil ve iletişim becerilerinin değerlendirilmesinin yanı sıra ifade edici ve akıcı dil, dili kullanma becerilerindeki zorlukların belirlenmesi önemlidir.

Motor Değerlendirme: OSB'li çocukların, genel nüfustaki çocuklara kıyasla ince motor beceri ve koordinasyonda hafif gecikmeler yaşama olasılığı daha yüksektir. OSB'ye ek olarak gelişimsel koordinasyon bozukluğu için DSM-5 tanısını da karşılayabilir. Genel tarama testleri kullanılarak bir fizyoterapist ve ergoterapist tarafından yapılan değerlendirme sonucu motor gelişimde gecikmeler tespit edilebilir. OSB'li çocuklarda erken motor gecikmeler ve bunu izleyen dil ve uyum becerileri gelişimi arasındaki ilişki de gösterilmiştir.

İşitme Değerlendirmesi: OSB kaynaklı bazı belirtiler; konuşma gecikmesi ve işitme kaybı belirtileri ile karışabildiğinden işitme kaybı değerlendirilmesi ve farklı frekanslardaki seslere duyarlılık açısından mutlaka BAEP/BERA (Beyinsapı İşitsel Uyandırılmış Potansiyeller/İşitsel Beyinsapı Davranımı) işitme testini ihmal etmemek gerekir.

Çünkü doğuştan işitme kayıpları da OSB gibi bulgular verebilir. Bunların dışlanması için tüm bu incelemelere ihtiyaç vardır.

Görme Değerlendirmesi: Görsel olarak dikkatsiz olan, stereotipik davranışları olan (yakından görsel inceleme gibi) veya göz teması kurmayan çocukların ilk değerlendirmesinde, görsel işlev dikkate alınmalıdır. Azalan görme keskinliği, bakışı etkileyebilir ve eğitim ortamında uyumu bozabilir. Görme bozukluğu olan çocuklar da basmakalıp motor davranışlar sergileyebilir.

Duyusal İşleme Değerlendirmesi: DSM-5 tanı kriterlerinden biri de duyuşal semptomlardır. Koku, tat, görme, işitme ve dokunma ile ilgili duyuşal farklılıkları değerlendirmek için ergoterapistler tarafından yapılan anketler ve değerlendirmeler aynı zamanda motor hiperaktiviteyi ve hipoaktiviteyi de yakalar.

8. ÇOCUKLARIN BİLİŞSEL VE GELİŞİMSEL DEĞERLENDİRMESİ

Çocuğun hangi alanlarda, yaştlarından gelişimsel olarak geri olduğunun, geriliğin miktarının belirlenmesi ve çocuğun sorununun nasıl giderebileceğine dair eğitim planları oluşturmak amacıyla, gelişim ve zekâ testleri istenir. Çocuk ve ergen psikiyatrisi kontrolleri sırasında, gelişim testi üç veya altı ayda bir tekrarlanarak çocuğun gelişimi hakkında aileye bilgi verilir.



Denver Gelişimsel Tarama Testi II (DENVER II): Çocuğun çeşitli gelişim alanlarını değerlendirmek için kullanılan gelişim testidir. 1 ay ile 6 yaş arasındaki çocuklardaki gelişimsel riskleri belirlemeyi amaçlar. Testin uygulama süresi yaklaşık 20-30 dakika sürebilmektedir. Testte çocukların ince motor, kaba motor, uyumsal davranış, kişisel-sosyal ve dil becerileri alanları değerlendirilmektedir. Belli aralıklarla doktor tarafından istenen bu test, gelişim alanlarındaki ilerlemeyi de gözlemlemeye yardımcı olmaktadır.

Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE): Testte çocuğun anne ve babasına sorulan soruların bulunması nedeniyle, çocuk ve ebeveynlerin birlikte olduğu ortamlarda uygulanmaktadır. Test 0-6 yaş arasındaki çocuklara uygulanır. Testte çocukların dil gelişimi, zihinsel gelişimi, ince-kaba motor gelişimi, sosyal gelişimi ve öz-bakım becerileri değerlendirilir.

Parents' Evaluation of Developmental Status (PEDS) (Ailelerin Gelişim Durumunu Değerlendirmesi): Anne ve babalara çocuklarının gelişimi, öğrenmesi, davranışları, konuşması, söylenenleri anlaması, ellerini, parmaklarını, kollarını, bacaklarını kullanması, başkaları ile anlaşması, kendisi için bir şeyler yapmayı öğrenmesi, okul öncesi ya da okul becerilerini öğrenmesi konularında kaygıları olup olmadığıyla ilgili 10 soru içerir.

Ages and Stages Questionnaires (ASQ) (Yaşlar ve Dönemler Soruları): Dil, ince ve kaba hareket, sorun çözme, bireysel ve sosyal alanları değerlendirir. Yaşları 4-60 ay arasındaki 19 ayrı yaş grubu için 19 ayrı form vardır. Her formda ailelere çocuklarının gelişimi ile ilgili yanıtlamaları istenen 30 soru sorulur.

Bayley-III Bebek ve Çocuk Gelişimi Değerlendirme Ölçeği (BayleyIII): 1-42 aylık çocukları değerlendirmek ve gelişimlerini izlemek için kullanılır.

Stanford Binet Zekâ Testi: Zekâ düzeyini ölçmek amacıyla kullanılan, 5 alt testten oluşan bir testtir. Sözel yargılama, bilgi, niceliksel yargılama, soyut-görsel algılama ve kısa süreli belleği değerlendirir. 2 yaştan itibaren uygulanan, özellikle de okul öncesi çocuklar için kullanılan bir testtir.

Leiter Uluslararası Performans Ölçeği: Sözel iletişim gerektirmeyen bir test olduğu için özellikle işitme problemi olan ve sözel becerisi zayıf olan otizimli çocuklarda tercih edilmektedir.

Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği-R (WÇZÖ-R): 6-16 yaş arasındaki çocuklara yapılabilen, sözel ve performans olmak üzere iki bölümden oluşan zekâ testidir. Sözel bölüm; genel bilgi, benzerlikler, aritmetik, sözcük dağarcığı, sayı dizisi bölümlerinden oluşur. Performans bölümü; resim tamamlama, resim düzenleme, küplerle desen, parça birleştirme, şifre ve labirent bölümlerinden oluşur. Çocuğun her bölümden aldığı ham puanları, yaşlarının performans normlarına göre standart puana çevrilir. Standart puanları toplanarak sözel, performans ve toplam IQ puanı hesaplanır.

Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği-IV (WÇZÖ-IV): WÇZÖ-IV, WÇZÖ-R'dan farklı olarak sözel kavrama, algısal akıl yürütme, çalışma belleği ve işleme hızı indekslerinden oluşmaktadır. Ölçek ayrıca toplam IQ puanı da vermektedir.



OSB'li çocuğun tanı ve tedavi sürecinde çocuk ve ergen psikiyatristi, ebeveynler, çocuk nöroloğu, genetik, psikolog, çocuk gelişim uzmanı, özel eğitim öğretmeni, konuşma ve dil terapisti, ergoterapist ve sosyal hizmet uzmanları yer alabilir.

9. OTİZMLİ ÇOCUKLARIN ÇOCUK NÖROLOJİ DEĞERLENDİRMESİ

OSB, belirti ve bulgularıyla ortaya çıkabilen epileptik ensefalopati, metabolik, genetik ve nörolojik hastalıkların dışlanması açısından, çocuk nöroloji uzmanının değerlendirilmesi gereklidir. Bazı epileptik ensefalopatilerde çocuklar kasımlı nöbet geçirmeyebilir ancak çekilen EEG'lerinde sık epileptik aktivite gözlemlenebilir ve bu çocuklar konuşma geriliği veya var olan konuşmanın azalması, iletişim bozuklukları, göz teması kuramama, öğrenme problemleri, dikkat eksikliği/hiperaktivite, davranış bozuklukları, stereotipik hareketler gibi bulgularla karşımıza çıkabilir. Anne karnında sinir sistemi gelişirken maruz kalınan ilaçlar, alınmayan vitaminler, annenin önceden olan hastalıkları veya gebelikte ortaya çıkan rahatsızlıkları sinir sistemi gelişimini etkileyip OSB bulgularıyla görülebilir. Metabolik veya genetik hastalıklar da OSB bulguları ile ortaya çıkabilir. Epilepsi ve zihinsel geriliğin de yine otizm spektrum bozukluğuna eşlik edebilen komorbid hastalıklar olduğu göz önüne alındığında, altta yatabilecek organik (beyinsel) nedenlerin dışlanması ve tedavi edilebilir sebeplerin bulunup tedavisi amacıyla çocuğun, en azından tanılama sürecinde çocuk nörolojisi tarafından değerlendirilmesi önemlidir. Çocuk nöroloji hekimi önce ayrıntılı çocuğun özgeçmiş ve soygeçmiş bilgilerini alır ve nörolojik muayenesini yapar. Sonrasında Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (beyindeki yapısal, enfeksiyöz, metabolik, toksik problemleri gösterir), Manyetik Rezonans Spektroskopisi (keratin eksikliğini saptamada özellikle önerilir) ve Elektroensefalogram (EEG) (epilepsi ayırımı için gereklidir) gibi incelemeler istenebilir. Metabolik incelemelerde ayrıntılı kan ve idrar tahlilleri istenerek, çocuğun otizm belirtilerine eşlik edebilecek durumlar araştırılır ve varsa tedavi edilebilecek altta yatan bir sebep varsa, tedavi planı yapılır.

10. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARIN İŞİTME DEĞERLENDİRMESİ

Otizm spektrum bozukluğunun, konuşma gecikmesi belirtisi ile karışabilen ve farklı yöntemlerle tedavi edilebilen, işitme kaybının değerlendirilmesi için Kulak Burun Boğaz doktoruna işitme testi ile işitmenin değerlendirilmesi için yönlendirilir. Bu süreçte işitme kaybı veya farklı frekanslardaki seslere duyarlılık açısından mutlaka BAEP/BERA denilen işitme testi, ihmal edilmemelidir. Çünkü doğuştan işitme kayıpları da OSB gibi bulgular verebilir. Bunların dışlanması için tüm bu incelemelere ihtiyaç vardır.



11. ETİYOLOJİK DEĞERLENDİRMEDE GENETİK ÇALIŞMANIN YERİ VE ÖNEMİ

Genetik değerlendirme, hastalığın neden ortaya çıktığı, arkasında yatan sebeplerin anlaşılması ve bu nedenlerin ortaya konması anlamına gelen, etiyolojik çalışmanın bir parçası olarak ailelere öneriler sunulmaktadır. Genetik bir etiyolojinin belirlenmesi, klinisyenlere ve ailelere prognoz ve nüks riski hakkında bilgi sağlar ve aynı anda ortaya çıkabilen tıbbi durumları tanımlamaya ve tedavi etmeye, hastaları ve aileleri duruma özgü kaynaklara ve desteklere yönlendirmeye, gereksiz testler istemekten kaçınmaya yardımcı olabilir. Etiyolojik araştırma dikkatli bir tıbbi, gelişimsel davranış ve aile öyküsü ve kapsamlı bir fiziksel ve nörolojik muayene ile başlar. Öykü, teratojenlere (ilaçlar, alkol, ilaçlar gibi) olası doğum öncesi maruziyeti ve diğer faktörleri içermektedir. Fizik muayene, persentil eğrilerine (baş

çevresi dahil), dismorfik özelliklere, organomegali, nörokutanöz bozuklukların cilt bulgularına (örn. Tüberoskleroz ve nörofibromatozis) ve nörolojik anormalliklere göre, büyümenin değerlendirilmesini içermektedir. Dismorfik özelliklerin veya zihinsel engelliliğin varlığı, genellikle daha yüksek bir genetik anormallik bulma olasılığı ile ilişkilidir.

Klinik etiyolojik değerlendirme, öykü ve fizik muayeneden elde edilen bilgiler ve ailenin değerleri ve istekleri dikkate alınarak, her bir hastaya göre düzenlenmelidir. Ailelerin, genetik testlerin çocuklarının OSB'sinin nedenini açıklayabileceğini veya bu hastalık hakkında bilgi sağlayabileceğini fakat OSB gelişimi için tanı koyucu olmadığını anlamaları önemlidir.

OSB'li bir çocuğun ebeveynlerine, sonraki çocuklarda nüks riski konusunda danışmanlık verilmelidir ve danışmanlığın niteliği, büyük ölçüde çocuğun OSB'sinin belirli bir genetik nedeninin belirlenip belirlenmediğine bağlıdır. Spesifik bir genetik etiyoloji belirlendiğinde, aileye sonraki çocuklarda tekrarlama riski hakkında bilgi sağlanabilir.

12. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLAR İÇİN SOSYAL İNCELEME

OSB tanısı olan çocukların, Çocuk Psikiyatrisi hekimi tarafından takibi sırasında, aile yaşantısına dair varılan sosyal kanaat ve tıbbi gözlem, uygulanacak sosyal hizmet müdahalesinin belirlenmesi açısından önem arz etmektedir. Özellikle aile içi iletişim problemleri, çocuğun ihmal ve istismarı, uyarıcı eksikliği gibi sorunların eşlik ettiği vakalarda, multidisipliner yaklaşım sergilemek alınacak sonuç açısından önemlidir. Bu gibi durumlarda ailenin "Sosyal İnceleme ve Değerlendirme" süreci başlatılarak, gözlemlenmesi ve sonucunda uygulanacak müdahalenin kararı ve takibi ile gerekirse 5395 Sayılı Çocuk Koruma Kanununun 5. Maddesi gereğince, alınan koruyucu destekleyici tedbirlerle güçlendirilmesi ge-



rekmetedir. İhmal ve istismar düşünülen çocuklarda "korunma ihtiyacı olan çocuk" olarak değerlendirilerek ilgili kanunun;

- ▶ 5-a maddesi gereğince; çocuğun bakımından sorumlu olan kimselere, çocuk yetiştirme konusunda destek amaçlı "Danışmanlık Tedbiri",
- ▶ 5-b maddesi gereğince; çocuğun bir eğitim kurumuna gündüzlü veya yatılı olarak devam etmesine, iş ve meslek edinmesi amacıyla bir meslek veya sanat edinme kursuna gitmesine veya meslek sahibi bir ustanın yanına yahut kamu ya da özel sektöre ait işyerlerine yerleştirilmesine yönelik "Eğitim Tedbiri",
- ▶ 5-c maddesi gereğince; çocuğun bakımından sorumlu olan kimsenin herhangi bir nedenle görevini yerine getirememesi hâlinde, çocuğun resmi veya özel bakım yurdu ya da koruyucu aile hizmetlerinden yararlandırılması veya bu kurumlara yerleştirilmesine yönelik "Bakım Tedbiri",
- ▶ 5-d maddesi gereğince; çocuğun fiziksel ve ruhsal sağlığının korunması ve tedavisi için gerekli, geçici veya sürekli tıbbi bakım ve rehabilitasyonun sağlanması, bağımlılık yapan maddeleri kullananların tedavilerinin yapılmasına yönelik "Sağlık Tedbiri",

kararları alınarak desteklenebilirler. Ayrıca sosyal hizmet müdahalesi kapsamındaki uzmanlar, takipleri aile yanında devam eden hastaların, sosyal, eğitsel ve serbest zaman değerlendirme faaliyetleri ile gelişmelerine yardımcı olacak merkezlere yönlendirilmelerini gerçekleştirebilir ve sosyo ekonomik yoksunluk içerisinde olan ailelerin, valilikler, belediyeler, SYDV'ler (Sosyal Yardımlaşma ve Dayanışma Vakıfları) ve STK'lar (Sivil Toplum Kuruluşları) aracılığı ile ihtiyacı olan maddi desteği almasına ve Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı aracılığı ile ailelere bakım maaşı verilmesine yönelik yönlendirmelerde bulunabilirler.

13. RAPORLAMA SÜRECİ

OSB ön tanısı veya şüphesiyle gelen hastanın, uygun değerlendirme süreçlerinden geçip tanı konulmasından sonraki adım, raporlama sürecidir. Hastanın tanısının hem resmi şekilde ifadesi olan hem de devletin sağlamış olduğu eğitim ve sosyal haklardan faydalanmak için gerekli olan ÇÖZGER raporu hakkında, aile ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. Ailenin kaygılarına, sorularına, süreç ile ilgili bilmek istediklerine rehberlik edilmelidir. Hastanın bu süreçte hastanelerin çalışma sistemine göre bazı farklılıklar olsa da genel olarak çocuk psikiyatri, çocuk nöroloji, çocuk doktoru, çocuk cerrahisi, fizik tedavi ve rehabilitasyon, kulak, burun ve boğaz doktorlarından oluşan bir sağlık kuruluna girmesi gerekmektedir. Bunun anlamı çocuğun tanısının ve ek başka tanılarının, sağlık kurulundaki tüm hekimler tarafından uzmanlık alanlarına göre ayrıntılı olarak multidisipliner yaklaşımla ele alınıp hem tanı hakkında ortak görüş hem de ek hastalıklar ile ilgili çocuğun gerekli tedavi ve desteği almasını sağlamaktır.



14. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

OSB’de temel belirtileri tedavi eden herhangi bir ajan bulunmamaktadır. OSB’li bireylerde farmakolojik müdahale, tekrarlayıcı davranışlar, özellikle ritüellerin değişimine karşı irritabilite gibi davranışsal sorunları azaltmak, çocuğun bireysel eğitime uyum sağlamasını arttırmak ve OSB’ye komorbid psikiyatrik hastalıkları tedavi etmek için kullanılmaktadır.

OSB’li çocuk ve ergenlerde kullanılan ilaçlar, tipik ve atipik antipsikotikler, antidepresanlar, naltrekson, sekretin, lityum, pirasetam, dikkat eksikliği ile ilgili ilaçlar ve anti epileptiklerdir.

14.1. Antipsikotikler

Antipsikotikler, tipik (konvansiyonel, geleneksel, birinci kuşak) ve atipik antipsikotikler (ikinci kuşak, AAP) şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Tipik antipsikotikler, mezokortikal yolakta dopamin D2 reseptör antagonizması yaparak, dopamin azalmasına yol açmaktadır. Atipik antipsikotikler ise mezolimbik yolakta D2 ve serotonin 5HT2A reseptör antagonizması yaparak, bir yandan dopamin azalmasına neden olurken bir yandan dolaylı olarak serotonin üzerinden dopamin artışına yol açmaktadır. Tipik antipsikotikler, güçlü bir şekilde D2 antagonizması yaparken zayıf bir şekilde M1, H1, $\alpha 1$ reseptörlerini bloklamaktadır. APP’ler ise tipiklerin aksine daha zayıf bir şekilde D2, daha güçlü bir şekilde muskarinik (M1), histamin (H1), alfa ($\alpha 1$) reseptörlerini bloklamaktadır. D2 reseptör blokajına bağlı hiperprolaktinemi, galaktore, amonere, parkinsonizm, akatizi, rijidite, opistotonus, tardif diskinezi gibi hareket bozuklukları şeklindeki ekstrapiramidal sistem yan etkileri (EPSYE) ortaya çıkmaktadır. Tipik antipsikotiklerde güçlü D2 blokajından kaynaklanan EPSYE, AAP’lere göre daha fazla görülürken, zayıf muskarinik (M1), histamin (H1), alfa ($\alpha 1$) reseptör blokajına bağlı kabızlık, idrar retansiyonu, sedasyon, hipotansiyon gibi yan etkiler ise AAP’lere göre daha az görülmektedir. İştah açma, kilo alma, lipit profilinde bozulmaya yol açma gibi metabolik yan etkiler ise AAP’lerde daha sık görülmektedir. Tipik ve atipik antipsikotikler (AAP)’in kısa vadeli randomize kontrollü çalışmalarda OSB’de irritabilite, tekrarlayan davranışlar ve hiperaktiviteyi azaltıp, uyumsuz davranışları arttırdığı gösterilmiştir. Kullanımları sırasında ortaya çıkabilecek olan iştah artışı, kilo alma, lipit profilinin bozulması gibi metabolik yan etkiler, prolaktin yükselmesi, galaktore, amonere, akatizi, rijidite, tremor, diskinezi gibi ekstrapiramidal sistem yan etkiler (EPSYE) nedeni ile kullanımları kısıtlanabilmektedir.

14.1.1. Tipik Antipsikotikler

Haloperidol: OSB’li çocuklarda yapılan birçok çalışmada haloperidol kullanımının irritabilite ve agresyon üzerinde plaseboya daha üstün olduğu gösterilmiştir ancak distoni, diskinezi gibi ekstrapiramidal



sistem yan etki (EPYE) belirtilerinin sık ortaya çıktığı bildirilmiştir. 3-11 yaş arasındaki çocukların dahil edildiği çift kör randomize kontrollü bir çalışmada siproheptadin+haloperidol ile haloperidol karşılaştırılmış ve siproheptadin+haloperidol kullanan grupta ABC ve CARS ölçeklerinde anlamlı olarak daha fazla klinik iyileşme görülürken, EPSYE açısından her iki grup açısından farklılık gözlenmemiştir.

Klorpromazin: Erişkin hastalarda şizofreni ve akut psikoz durumlarında, DEHB’li çocuk ve ergenlerde karşı gelme ve hiperaktivite tedavisinde FDA onayı bulunmaktadır. Ancak OSB’li çocuk ve ergenlerde klorpromazin ile ilgili yapılmış randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. OSB’li bireylerde, DEHB eşlik ettiği zaman kullanımı faydalı olmaktadır. Buna ek olarak OSB’li bireylerdeki agresyon gibi davranım sorunlarında ve acil psikiyatrik durumlarda, intramuskuler ya da oral olarak ruhsat dışı kullanılmaktadır.

Pimozid: 8 yaş ve üzeri çocuklarda tik bozukluğunda, FDA onayı bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda OSB’de irritabilite ve davranım sorunlarını tedavi ettiği bilinmektedir ancak haloperidole benzer olarak diskinezi gibi EPSYE’ye neden olabileceği vurgulanmaktadır. Tik bozukluğu dışında, çocuk ve ergenlerde çoğu zaman önerilmemektedir.

Zuklopentiksol: 5-18 yaş arası zihinsel yetersizliği olan, 15 çocukla yapılan open label çalışmada, agresyon, öfke nöbeti gibi davranım sorunlarında anlamlı düzeyde iyileşme görüldüğü, belirgin bir yan etki gözlenmediği vurgulanmıştır. OSB’li çocuklarda zuklopentiksol ile yapılmış çalışma bulunmamaktadır, ancak ruhsat dışı olarak irritabilite, hareketlilik ve davranım sorunlarında oral damla olarak, acil psikiyatrik durumlarda ise intramuskuler olarak kullanılmaktadır.

14.1.2. Atipik Antipsikotikler

Risperion: 5-16 yaş aralığında, OSB tedavisinde tekrarlayıcı davranışlar ve irritabilite tedavisinde FDA onayı almıştır. 0.5-3 mg/g doz aralığında kullanılması önerilmektedir. 8-18 yaş aralığındaki 30 çocuğun dahil edildiği randomize kontrollü çift kör bir çalışmada, haloperidole göre klinik iyileşme açısından, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha etkili ve yan etki açısından daha güvenli olduğu saptanmıştır. 6-17 yaş arası OSB’li çocukların dahil edildiği, risperidon ve aripiprazolün etkinlik, güvenlik ve tolere edilebilirlik açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, risperidonun aripiprazole göre irritabilite ve davranım sorunlarında, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla klinik iyileşme sağladığı gözlenmiştir. Her iki ajan içinde tolere edilebilirlik açısından doz kısıtlamasına gerek kalmamıştır. İzlem sırasında, risperidona bağlı kilo artışı yan etkisi, aripiprazole göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı, ancak 3 aylık dönem sonunda hastalarda kilo artışı açısından istatistiksel fark gözlenmemiştir. Risperidonun plasebo ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise irritabiliteyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı, uyumsal davranışları arttırdığı gösterilmiştir. Enürezis nokturna (EN), iştah ve kilo artışı yan etkisi ise plaseboya göre daha fazla gözlenmiştir.



5-16 yaş aralığında, OSB irritabilite tedavisinde FDA onayı bulunmaktadır. Çocuk ve ergenlerde risperidon ile yapılmış çok sayıda çalışma ve çok sayıda klinik deneyim bulunmaktadır. Risperidon tedavisi öncesi tansiyon, glukoz düzeyi, lipit profili ve Body Mass Index (BMI) değerlendirilmeli ve tedavinin 3. ayındaki değişim kayıt edilmelidir. Sonrasında her üç ayda bir, bir yıl boyunca izlem devam ettirilmelidir. Prolaktin artışı ve galaktore gelişimi açısından takip edilmelidir.

Paliperidon: Çocuk ve ergenlerde 12 yaş ve sonrası için, şizofreni tedavisinde FDA onayı bulunmaktadır [3]. 12-21 yaş arası 25 OSB'li bireyde yapılan bir çalışmada, 21 hastada irritabilite düzeylerinde belirgin düzeyde iyileşme görülürken, 4 hastada EPSYE, 1 hastada prolaktin yükselmesi gözlenmiştir. 1 hastada sedasyon yan etkisi nedeni ile tedaviye ara verilmiş, 1 hasta ise tedaviden fayda görmemiştir. Paliperidon hakkında başka bir veri bulunmamaktadır.

Lurasidon: Diğer AAP'lere benzer olarak D2 ve 5HT2A antagonizması yapsa da etki mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Pediatrik kullanımda, şizofreni ve bipolar bozukluk için FDA onayı bulunmaktadır. OSB için randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Literatürde, OSB kullanımında bir olgu sunumu ve bir plesabo kontrollü çalışma bulunmaktadır. 13 yaşındaki bir erkek hastanın olgu sunumunda risperidon ile kilo alması, aripirazole bağlı kusma görülmesi nedeni ile lurasidon 30 mg/gün tedavisine geçilmesi değerlendirilmiştir. Hastanın lurasidon 30 mg/gün tedavisini iyi tolere ettiği ve irritabilitesinin azaldığı gözlenmiştir. 6-17 yaş arası 150 OSB'li çocuğun dahil edildiği plasebo kontrollü çalışmada ise lurasidonun plaseboya üstünlüğü gözlenmemiştir. Bu çalışmada lurasidonun, plaseboya üstünlük sağlayamayan tek antipsikotik olduğu vurgulanmıştır. Sonuç olarak, lurasidonun OSB'li çocuk ve ergenlerde tedavide etkili olabileceği düşünülmemektedir.

Aripiprazol: Diğer AAP reseptör etkilerine ek olarak D2 ve 5HT1A parsiyel agonist özelliğe sahiptir. Bu nedenle 3. kuşak antipsikotik olarak söz edilmektedir. Muskarinik (M1) ve histamin(H1) için antagonist özelliklerden yoksundur. Dolayısıyla genellikle sedatize edici değildir. Lurasidona benzer olarak, kilo almaya çok az yol açmakta ya da hiç kilo almaya yok açmamaktadır. Metabolik yan etki ortaya çıkma olasılığı çok düşük olarak bilinmektedir ancak Aripiprazol tedavisi öncesi tansiyon, glukoz düzeyi, lipit profili ve Body Mass Index (BMI) değerlendirilmelidir. Tedavinin 3. ayındaki değişim kayıt edilmelidir. Sonrasında her üç ayda bir, bir yıl boyunca izlem devam ettirilmelidir. Buna ek olarak diğer atipik antipsikotiklere (AAP) göre lipit profilini etkileme, kilo aldırma, iştah açma gibi metabolik yan etkiler açısından daha güvenli olduğu bilinmektedir. Parsiyel agonist etkisi nedeni ile prolaktini düşürdüğü, EPSYE'ye neden olma ihtimalinin çok düşük olduğu bilinmektedir. AAP'lere bağlı görülen bu yan etkilerde öncelikle tercih edilmesi gereken AAP olduğu bilinmektedir. 6-17 yaş aralığında, OSB tedavisinde FDA onayı bulunmaktadır. Agresyon ve irritabilite tedavisinde 5-15 mg/g doz aralığında kullanımı önerilmektedir. Bir meta analizde "Davranış Kontrol Ölçeği" değerlendirmesinde agresyon, hiperaktivite, tekrarlayıcı davranış alt ölçeklerinde, plaseboya kıyasla belirgin düzeyde iyileşme gösterilmiştir. Aripiprazol alan çocuk ve ergenlerde sedasyon ve kilo artışı açısından orta düzeyde, kanıt düzeyinde yan



etki gözlenmiştir. Başka bir randomize kontrollü çalışmada OSB’de iritabiliteyi azalttığı gösterilmiştir. Aripiprazolün, OSB’de uzun dönemde güvenilirlik ve tolere edilebilirliğini değerlendiren açık etiketli bir çalışmada, ortalama 7,2 mg/g doz ile iritabilitede belirgin iyileşme, laboratuvar bulgularında prolaktin düşmesi gözlenirken vital bulgularda herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Yan etki olarak ise iştah artışı ve kilo alma bildirilmiştir. Aripiprazol tedavisinin uzun dönem tolere edilebilen ve etkili bir tedavi ajanı olduğu vurgulanmıştır. Risperidon ile aripiprazolün karşılaştırıldığı çift kör randomize bir çalışmada, iki aylık izlem sonucunda etkinlik ve yan etki açısından her iki ajan arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır [19]. İki ajanın tolere edilebilirliğini karşılaştıran bir başka çalışmada ise her iki ajanında EPSYE açısından benzer olduğunu, aripiprazolün prolaktin seviyesini düşürdüğü ve daha az kilo alımına neden olduğu saptanmıştır.

Klozapin: Çocuk ve ergenlerde OSB’de veya herhangi başka bir psikiyatrik hastalıkta FDA onayı bulunmamaktadır. Şizofrenide agresyonu azalttığı kanıtlanmış olmasına rağmen, OSB’de randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır ve ruhsat dışı kullanılmaktadır. Tedaviye dirençli 16 yaş ve üzeri 6 OSB’li bireyin dahil edildiği bir çalışmada, yıkıcı davranışları tedavi etmede etkili olduğu, yaşam kalitesinin arttığı gözlenmiştir. Hastaların 8 ile 15 yıl arası klozapin kullandığı ve uzun dönemde iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Hastalarda kilo alımı ve kabızlık ortaya çıktığı ancak bu yan etkilerin, çoğu hastada kontrol edilebildiği vurgulanmıştır. Klozapinin yıkıcı davranışlar ve uzun dönem sonuçlarını değerlendiren bir başka çalışmada ise 13 OSB’li birey çalışmaya dahil edilmiştir. Bunlardan 12’sinde risperidon olmak üzere hepsinin APP kullanım öyküsü, 8’inin AAP kullanımına ek, antiepileptik ajan kullanımı, 7 hastanın ise en az bir tipik antipsikotik kullanım öyküsü mevcuttu. Bu tedaviye dirençli tüm hastalarda klozapin ortalama, $346,2 \pm 131,4$ mg/gün dozunda kullanılmıştır. Buna ek olarak hastalarda kilo alımına ve kabızlığa neden olduğu, bir hastada obezite görüldüğü bildirilmiştir. Bir hastada epilepsi eşiğinin düşmesine bağlı antiepileptik tedavi eklendiği belirtilmiştir. Klozapin, AAP’lerin prototipi olarak bilinmektedir. Yan etkileri arasında agranülositoz, kabızlık, epilepsi eşiğini düşürme, miyokardit ve belkide antipsikotikler arasında en fazla kilo aldırma, kardiyometabolik yan etki, bulunmaktadır. Bu yan etkiler nedeni ile tedavide ilk sıra olarak tercih edilmemektedir. Bununla birlikte literatür gözden geçirildiğinde çoğu hastada klinik düzelme sağlanması göz önünde bulundurularak, özellikle tedaviye dirençli vakalarda kullanılabileceği akılda tutulmalıdır.

Olanzapin, Ketiapin, Ziprazidon: OSB kullanımında FDA onayı bulunmamaktadır. Ruhsat dışı kullanılmaktadır. Randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Risperidon, aripiprazol, ziprasidon, olanzapin ve ketiapinden birini kullanan 2-20 yaş arasındaki OSB’li çocuk ve ergenden oluşan retrospektif, naturalistik bir çalışmada bu ajanların iritabilite üzerinde etkinliği karşılaştırılmış, yan etkiler değerlendirilmiştir. Risperidon, aripiprazol ve olanzapin kilo artışına neden olmuş, BMI üzerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Bu üç ajan içinde ise olanzapin, daha fazla BMI artışına neden olurken, risperidon ve aripiprazol arasında fark gözlenmemiştir. Ziprasidon ve ketiapin ise anlamlı derecede BMI’yi



etkilememiştir. Ziprazidon en az kilo artışına neden olan ajan olmuştur. Ziprasidonun, QTC aralığını uzatması nedeni ile çocuk ve ergenlerde kullanımını oldukça kısıtlı olmaktadır. Obezite sorunu olan çocuklarda, yakın EKG takibi ile kullanılabilir.

Özetle risperidon ve aripiprazol OSB’de en çok çalışılan antipsikotik ajanlardır. Risperidon ve aripiprazolun etkinlik, tolere edilebilirlik ve yan etki açısından yapılan çalışmalarda, her iki ajanında birbirine karşı çeşitli üstünlükleri görülmüştür. Her iki ajanda, OSB’de güvenle kullanılmaktadır. Diğer AAP’ler, OSB’de irritabilite ve davranım sorunlarında daha az kanıt ile kullanılmaktadır. Antipsikotik kullanımında temel tercih, etkinlik ve yan etki profili göz önüne alınarak seçim yapmaktır. AAP’lerden risperidon ve aripiprazol FDA onayı da olduğu için öncelikli tercih edilmelidir. Diğer psikotrop ajanlar gibi antipsikotiklerin kullanımında da temel prensip monoterapi olmalı, düşük doz başlanıp yavaş titre edilmelidir.

14.2. Antidepresanlar

OSB’de tekrarlayıcı davranışları azaltmak, obsesif kompulsif bozukluk, depresif bozukluk, kaygı bozuklukları, uygunsuz cinsel davranışları azaltmak, uyku bozukluklarını tedavi etmek amacı ile kullanılabilir.

14.2.1. Trisiklik Antidepresanlar (TCA)

Klomipramin: SSRI’lara göre daha güçlü serotonin geri alım inhibisyonu yapmaktadır. Çocuk ve ergenlerde, OKB’de FDA onayı bulunmaktadır. OSB’li çocuklarda kompulsif davranışları azalttığı gösterilmiştir. Epilepsi eşliğini düşürme ve kardiyak artımı yan etkileri nedeni ile dikkatli kullanılmalıdır.

Amitriptilin: OSB’ye eşlik eden hiperaktivite, dürtüsellik ve irritabilite de tedaviye dirençli hastalarda kullanılabileceği bildirilmektedir. Tedaviye dirençli 4.6-17 yaş arası OSB’li bireylerin dahil edildiği retrospektif bir çalışmada, irritabilite ve agresyonun azaldığı gösterilmiştir. Bu ilaç ile ilgili yeni çalışmaların, umut verici olacağı ileri sürülmüştür.

14.2.2. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

OSB’de SSRI’lar ile ilgili veriler çelişkilidir. Çalışmalarda bir yandan irritabilite ve tekrarlayıcı davranışları azalttığı ileri sürülürken, bir yandan da herhangi bir iyileşme sağlamadığı ve yan etki ortaya çıktığı ileri sürülmektedir.

Fluoksetin: Çocuk ve ergenlerde majör depresif bozukluk (MDB), obsesif kompulsif bozukluk (OKB), bipolar bozukluk (BB) depresif dönem tedavisinde, FDA onayı bulunmaktadır. OKB’si olan OSB’li çocuk ve ergenlerin dahil edildiği randomize plasebo kontrollü klinik çalışmada, fluoksetin alan grupta obsesif belirtilerde anlamlı düşme gözlenmiştir. Bu çalışmada tekrarlayan davranış, anksiyete ve genel iyileşme puanlarında bir değişim gözlenmemiştir.



Bir olgu sunumunda, 16 yaşında MDB ve uygunsuz mastürbasyon yapma davranışı olan OSB'li ergen hastada, fluoksetin kullanımı ile hem uygunsuz mastürbasyon yapma davranışının hem de MDB'nin iyileştiği bildirilmiştir.

5-16 yaş arası 39 OSB'li çocuğun dahil edildiği çift kör plasebo kontrollü klinik çalışmada, fluoksetinin tekrarlayan davranışları azaltmada plasebodan üstün olduğu saptanmıştır. OSB şiddetini azaltmada ise plaseboya üstün bulunmamıştır. Fluoksetine bağlı yan etki gözlenmemiştir.

2-8 yaş arası 129 OSB'li çocuğun dahil edildiği bir başka çalışmada ise fluoksetinin klinik düzelmeye katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür.

Fluvoksamin: Çocuk ve ergenlerde, OKB'de FDA onayı bulunmaktadır. OKB ile OSB'nin tekrarlayıcı davranışlar ve ritüellere uyum açısından benzerliğinden yola çıkılarak, OSB'li çocuk ve ergenlerde kullanılabilmesi düşünülmüştür. 18 OSB'li çocuk ve ergenden oluşan açık etiketli plasebo kontrollü bir çalışmada, normal gelişim gösteren çocuklara oranla düşük doz (12.5-25 mg/g) kullanılarak, OSB'li çocuklarda tekrarlayıcı davranışlarda azalma olduğu saptanmıştır. 15 erişkin OSB'li bireyin dahil edildiği bir başka çift kör plasebo kontrollü çalışma da ise tekrarlayıcı davranışları belirgin düzeyde iyileştirdiği gösterilmiştir.

Sitalopram: Çocuk ve ergenler ile ilgili herhangi bir psikiyatrik hastalıkta, FDA onayı bulunmamaktadır. Kaygı bozuklukları, MDB gibi hastalıklarda ruhsat dışı kullanılmaktadır. Bu ajan ile ilgili yapılan açık etiketli bir çalışmada, 4 yaş ve üzeri OSB'li bireylerde agresyon ve tekrarlayıcı davranışlarda gerileme, anksiyete ve duygudurumda ise iyileşme görülmüştür. Bir başka plasebo kontrollü çalışmada ise tekrarlayıcı davranış açısından plaseboya bir üstünlüğü gösterilememiştir.

Essitalopram: Çocuk ve ergenlerde MDB'de kullanımında, FDA onayı bulunmaktadır. 6-17 yaş arası 58 OSB'li bireyin dahil edildiği açık etiketli bir çalışmada, 2,5 mg/gün ile başlanıp 5 haftada 20 mg/g'e yükseltilecek şekilde kullanıldığında ilacın iyi tolere edilebildiği, hastalarda tekrarlayıcı davranış, irritabilite, uygunsuz konuşmada, hiperaktivitede azalma ve sosyal çekilmede iyileşme görüldüğü saptanmıştır.

44 OSB'li birey ile yapılan açık etiketli başka bir çalışmada ise essitalopramın irritabilite ve ritüellere bağlı kalmada, belirgin düzeyde azalma sağladığı gösterilmiştir.

Literatür gözden geçirildiğinde, essitalopramın uygun dozda kullanıldığı sürece OSB'de görülen irritabilite ve ritüellerde, ısrarcılıkta etkili olabileceği düşünülmektedir.

Sertralin: Frajil X sendromu olan OSB'li çocuklarda, sertralin tedavisinin ifade edici dil gelişimine katkıda bulunduğunu ileri süren bir çalışmadan yola çıkılarak yapılan 2-6 yaş arası, 58 OSB'li çocuğun dahil edildiği çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, düşük dozda (2.5-5 mg/g) sertralin verilmiştir. Çalışmaya göre OSB'li çocukların ifade edici dil gelişimine ve klinik düzelmesine katkıda bulunmamıştır. Bu çalışmada plaseboya göre farklı bir yan etki gözlenmediği, hastaların tedaviyi iyi tolere ettiği vurgulanmıştır.



9-12 yaş arası OSB'li çocukların dahil edildiği açık etiketli bir başka çalışmada ise sertralin (25-50 mg/g) tedavisi ile irritabilite, tekrarlayıcı davranış, anksiyete belirtilerinde iyileşme bildirilmiştir. Bu çalışmaya benzer olarak erişkin OSB'li bireylerle yapılan çalışmada da irritabilite ve tekrarlayıcı davranışlarda iyileşme gözlenmiştir.

Paroksetin: Herhangi bir psikiyatrik hastalıkta FDA onayı olmamasına rağmen MDB, OKB ve anksiyete bozukluklarında ruhsat dışı olarak kullanılmaktadır. Literatür gözden geçirildiğinde, OSB'de kullanımı ile ilgili birkaç olgu sunumu dışında ek veriye rastlanmamıştır. Olgu sunumlarında irritabilite ve kendine zarar verici davranışlarda azalma olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak SSRI'lar irritabilite, tekrarlayıcı davranış, depresif belirtiler ve anksiyete belirtileri üzerinde etkili olabilmektedir. OSB'li bireylerde, SSRI'ların da düşük doz başlanıp yavaş titrasyon ile dozu arttırıldığında daha iyi tolere edilebileceği akılda tutulmalıdır.

14.2.3. Mirtazapin

OSB'li çocuklarda, aşırı mastürbasyon yapma ve uygunsuz cinsel davranışlarda kullanılabileceği akılda tutulmalıdır. Bu konuda yapılmış randomize kontrollü çalışma bulunmasa da yapılan çalışmalar ve olgu sunumları, etkili olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak insomnia tedavisinde de kullanılabilmektedir. Açık etiketli 26 OSB'li çocuğun dahil edildiği bir çalışmada irritabilite, kendine zarar verici davranış, anksiyete, depresyon ve insomnia belirtilerinde belirgin düzeyde iyileşme sağladığı bildirilmiştir.

14.2.4. Trazadon

Hem OSB'li çocukların hem de normal gelişim gösteren çocukların uyku bozukluklarında, ruhsat dışı olarak kullanılmaktadır.

OSB'li çocukların uyku sorunlarında etkili olduğu gösterilmiştir. Hipotansiyon, QTc aralığını uzatma ve özellikle ergenlerde priapizm açısından dikkatli olunmalıdır.

14.2.5. Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI)

Venlafaksin: Plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada 18,75 mg/g kullanan OSB'li çocukların, irritabilite ve davranım sorunlarında iyileşme görüldüğü, antipsikotik ihtiyaçlarının azaldığı gösterilmiştir. Retrospektif başka bir çalışmada ise 3-21 yaş aralığındaki OSB'li bireylerde, ortalama 24 mg/g doz ile tekrarlayıcı davranışlar, dikkat sorunları, aşırı hareketlilik ve iletişimde %60 iyileşme gösterilmiştir.



14.3. Naltrekson

Plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada 18,75 mg/g kullanan OSB'li çocukların, irritabilite ve davranım sorunlarında iyileşme görüldüğü, antipsikotik ihtiyaçlarının azaldığı gösterilmiştir. Retrospektif başka bir çalışmada ise 3-21 yaş aralığındaki OSB'li bireylerde, ortalama 24 mg/g doz ile tekrarlayıcı davranışlar, dikkat sorunları, aşırı hareketlilik ve iletişimde %60 iyileşme gösterilmiştir.

14.4. Sekretin

OSB kullanımında çok fazla sayıda araştırılma yapılmıştır. 15 plasebo kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, otizm çekirdek belirtileri ve eşlik eden davranışlar üzerinde olumlu bir etki gösterilememiştir.

14.5. Lityum

4 yaşında stimulan tedavisine yanıt vermeyen, hiperaktivitesi, uzun süreli ağlaması, irritabilitesi, baş dönmesi ve ailesinde bipolar bozukluk öyküsü olan OSB'li çocukta, lityum tedavisi ile klinik belirtilerde düzelme bildirilmiştir. Bir başka olgu sunumunda ise 7 ve 20 yaşında 2 OSB'li bireyin uyku ihtiyacında azalma, kendine zarar verici davranış, agresyon şeklindeki duygudurum belirtilerinin, lityum tedavisi ile düzeldiği bildirilmiştir.

AAP kullanım öyküsü olan OSB'li çocuk ve ergenlerde, lityum kullanımını değerlendiren, geriye dönük 30 çalışmanın değerlendirildiği bir gözden geçirmede, katılımcıların %43'ünün klinik düzelmesinin olduğu belirtilmiştir. İki ve daha fazla duygudurum bozukluğu belirtisi olan hastaların %71'inde klinik düzelme olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen hastaların en az bir tanesinde kusma, titreme, alt ıslatma, irritabilite ve yorgunluk şeklinde yan etki gözlenmiştir. Araştırmacılar, lityumun daha çok ailesel duygudurum bozukluğu öyküsü olma, stimulan ve AAP tedavisine cevap vermeyen hiperaktivite, yükselmiş duygudurum, zamansız ağlama, gülme, uzamış gülme atakları, akut başlayan kendini yaralama ve uyku bozukluğu gibi duygudurum bozukluğu belirtileri olduğu zaman etkili olabileceğini düşünmektedir.

14.6. Pirasetam

Öğrenme, dikkat ve hafıza gibi bilişsel süreçleri destekleyerek, beyin işlevlerinde düzenleyici rol oynamaktadır. Pirasetamın bu özelliği birçok çalışmada ortaya çıkarılmıştır. Bu nedenle OSB'li bireylerde muhtemel olumlu katkılarının olabileceği düşünülmektedir.

Buspiron: 2-6 yaş arası 166 OSB'li çocuğun dahil edildiği plasebo kontrollü bir çalışmada, buspiron 2,5 mg/g tedavisinin tekrarlayıcı davranışlar üzerinde olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir. OSB'nin çekirdek belirtileri üzerinde herhangi bir olumlu katkısı olmasa da her iki grup arasında yan etki ve tolere edilebilirlik açısından herhangi bir fark gözlenmemiştir.



14.7. Dikkat Eksikliği ile İlgili İlaçlar

14.7.1. Psikostimülanlar

OSB’de psikostimülanların kullanımı ile ilgili veriler kısıtlı olsa da gün geçtikçe reçete edilme miktarları artmaktadır. Çoğu zaman OSB’li çocuklara, DEHB eşliğinde reçete edilmektedir. Psikostimülanların OSB’de kullanımı ile ilgili çelişkiler bulunmaktadır. DEHB’li çocuklara oranla OSB’li çocuklarda stimülanların tolere edilebilirliği düşük, yan etkiye bağlı ilacı bırakma oranları yüksektir.

6-18 yaş arası, 40 OSB + DEHB’li çocuğun DEHB’li çocuklar ile psikostimülan kullanımı sonrası, yürütücü işlevler ve dikkat üzerine etkisini değerlendiren bir çalışma da OSB + DEHB’li grupta, psikostimülanların dikkat üzerine bir katkılarının olmadığı ancak yürütücü/bilişsel işlem hızını önemli düzeyde geliştirdiği gösterilmiştir. Bu çalışmada psikostimülanların, yeni bilişsel parametreler üzerine etkisinin araştırılması gerektiği vurgulanmıştır.

Bir başka çalışmada ise OSB+DEHB’li bireylerin, psikostimülan kullanımı sonucu hiperaktivite gibi DEHB belirtilerinin azaldığı ve tedavinin iyi tolere edildiği bildirilmiştir.

Çalışmalara göre küçük yaş grubunda stereotipilerde artış, duygusal labilite ve uyku problemlerinin görülebileceği, daha büyük yaş grubunda ise tipik DEHB’li bireylerden daha düşük doz kullanımının, daha iyi tolere edilebildiği söylenebilmektedir.

14.7.2. Atomoksetin

DEHB tedavisinde kullanılan non stimülan ajandır. Yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, OSB+DEHB’li çocuklarda yalnızca hiperaktiviteyi azalttığı, dikkat üzerine herhangi bir katkısı olmadığı bildirilmiştir [60]. Diğer çalışmalarda da DEHB belirtilerinin yanı sıra tekrarlayıcı konuşmalar ve sosyal çekilmede azalma bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise OSB’li çocuklarda, etkisinin metilfenidate benzer olduğu gösterilmiştir.

14.7.3. Alfa-2 Adrenerjik Agonistler

Klonidin: 6-17 yaş arası DEHB’li çocuklarda FDA onayı bulunmaktadır. OSB’li çocuklarda ruhsat dışı kullanılmaktadır. Küçük örneklemlerle iki çalışmada OSB+DEHB’li çocukların DEHB belirtilerinde azalma bildirilmiştir. Sedasyon, uykuya meyil ve kusma şeklinde yan etkiler bildirilmiştir.

Guanfazin: Klonidine benzer olarak 6-17 yaş arası DEHB’li çocuklarda FDA onayı bulunmaktadır (Stalh). OSB’li çocuklarda ruhsat dışı kullanılmaktadır. Yavaş salınımlı formu ile yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, hiperaktivite, impulsivite, ve distraktibilite belirtilerinde plaseboya göre belirgin düzeyde düzelme sağladığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalara göre, klonidine göre sedatize edici yan etkisi daha az görülmektedir. Hipotansiyon, bradikardi ve iritabilite bildirilen yan etkilerdir.



Özetle metilfenidatin DEHB'si olan OSB'li çocuklarda etkili ve iyi bir tercih olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Atomoksetin, metilfenidata göre alternatif olarak düşünülmelidir. Alfa-2 adrenerjik agonistler, umut verici tedavilerdir. Diğer tedavilere yanıt vermeyen ya da tolere edemeyen vakalarda kullanılabilecekleri belirtilmiştir.

14.8. Antiepileptikler

OSB'li bireylerin önemli bir kısmında, epilepsi eşlik ettiğinden sıklıkla antiepileptik ilaçlar nörolog kontrolünde kullanılmak zorundadır. OSB'li bireylerde, antiepileptik ilaçların kullanımı ile ilgili yapılan gözden geçirmede ve meta-analiz çalışmasında toplamda değerlendirilen 7 çalışmanın 3 tanesi genel iyileşme, 4 tanesi ise irritabilite ve ajitasyonu değerlendirmiştir ve etkinlik açısından plaseboya üstünlük saptanmamıştır. Antiepileptiklerin, davranışsal sorunları tedavi etmede büyük bir etkinliğinin olmadığı belirtilmiştir.

14.8.1. Valproik Asit

5-40 yaş arası OSB'li bireylerin dahil edildiği açık etiketli bir çalışmada, klinik iyileşmeye katkı sağladığı, duygusal labilite, dürtüsellik ve agresyonda etkili olduğu bildirilmiştir. Çift kör plasebo kontrollü bir başka çalışmada ise irrtabilitenin azalmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Başka bir çift kör plasebo kontrollü çalışmada ise agresyon ve irritabilite üzerinde, plaseboya üstünlüğü gösterilmemiştir. İlaç kan düzeyi takibi gerekmektedir.

14.8.2. Lamotrijin

Çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada plaseboya üstünlük saptanmamıştır. Steven Johnsen sendromu, eksfoliyatif dermatolizis gibi dermatolojik yan etkiler açısından dikkatli kullanılması gerekmektedir.

14.8.3. Topiramamat

OSB'li çocuklarda, özellikle AAP'lere bağlı kilo alımı yan etkisi nedeniyle kullanılabilir. Ayrıca bu çocuklarda duygudurum kontrolü için de kullanılabilir OSB'li bireylerde dikkatli kullanılması gerektiği düşünülmektedir.

14.8.4. Karbamazepin

Duygudurum atakları olan OSBL'li ergenelerde, stabilite sağladığı bildirilmiştir. Kan ilaç düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri, hemogram gibi laboratuvar değerlerinin düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir.

14.8.5. Okskarbazepin

OSB'li bireylerde agresyon tedavisinde, ripseridon tedavisi ile kombine edildiğinde klinik iyileşmeye önemli düzeyde katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Kan almanın ve ilaç seviyesinin kontrolünün zor olduğu OSB'li bireylerde, duygudurum düzenleyicisi olarak kullanılabilceği düşünülmektedir.



15. DEVAM EDEN PSİKOFARMAKOLOJİK ÇALIŞMALAR

Son yıllarda OSB'nin çekirdek belirtilerini hedef alan tedavi ajanları geliştirilmeye çalışılmaktadır. Çeşitli çalışmalar NMDA reseptörleri ve glutamat seviyesinin, OSB'li bireylerin beyinlerinde fazla olduğunu göstermiştir. NMDA reseptör modülatörleri, mGluR antagonistleri, GABA reseptör agonistleri ile ilgili yapılan çalışmalar sürmektedir. Arbaclofen (GABA agonisti), akamprosate (NMDA modülatör), bumetanid (GABA inhibisyonunu arttıran), çeşitli mGluR antagonistleri, memantin, d-sikloksin ve oksitosin ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Meta-analiz sonuçları, mevcut farmakolojik ajanlardan en fazla kanıtın AAP'ler ile ilgili olduğu, AAP'lerin tekrarlayıcı davranışlar, agresyon ve irritabilite üzerinde orta düzeyde etkili olduğunu göstermektedir.

16. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) multidisipliner yaklaşım ve çoğunlukla uzun süreli kapsamlı tedavi gerektiren nörogelişimsel bir bozukluktur. OSB'li bireyler sosyal beceriler, davranışsal belirtiler, zekâ, dil becerileri ve psikososyal destek imkanları açısından oldukça farklı düzeylerde zorluk yaşarlar. Bu yüzden tedavinin çocuğun yaşına, içinde bulunduğu gelişimsel özelliklere ve gereksinimlerine göre bireyselleştirilmiş olması gerekir.

OSB tedavisinde genel anlamda amaç, çocuğun bağımsız yaşam becerilerini geliştirmek, mevcut potansiyeline ulaşmasını sağlayarak işlevselliğini iyileştirmek ve hayat kalitesini artırmaktır. Daha özgül anlamda tedavi hedefleri ise, OSB'nin çekirdek semptomlarını azaltmak, çocuğun sosyal işlevselliği ve oyun becerilerini geliştirmek hem kendiliğinden olan hem de kurallı iletişim becerilerini artırmak, çocuğun uyumsal becerilerini iyileştirmek, işlevsel olmayan ve gelişimi ketleyen davranışları azaltmak, akademik ve bilişsel becerileri desteklemek, eşzamanlı fiziksel ve ruhsal hastalıkları tedavi etmek ve bakım vericilere destek olmaktır.

OSB tedavisinin çocuk ve ailenin ihtiyaçlarını, güçlü ve zayıf yönlerini gözetenek bireyselleştirilmesi konusunda güçlü bir görüş birliği vardır. Erken tanı ve tedavinin davranışsal, işlevsel ve iletişimsel beceriler üzerindeki etkileri kanıtlanmıştır, bu yüzden müdahalenin mümkün olan en erken dönemde başlanması önerilmektedir. Erken ve yoğun müdahale ile çekirdek semptomlar zamanla azalabilmekte hatta küçük bir grupta OSB'nin oluşturduğu engel ortadan kalkmaktadır. Bununla birlikte OSB'nin henüz kesin tedavisi yoktur ancak erken dönemde başlayan yoğun ve yeterli süredeki eğitsel müdahaleler en umut vaat edici yaklaşımlardır.

OSB'nin tedavisinde belirtilerin ve ilerlemenin düzenli aralıklarla takibi önemlidir ve bu süreç bir grup



uzmanın iş birliği içerisinde çalışmasını gerektirir. Çocuk psikiyatrisi uzmanının liderliğinde çocuk nöroloğu, gelişimsel pediatrist, psikolog veya nöropsikolog, genetik hastalıkları uzmanı, dil ve konuşma terapisti, odyolog, ergoterapist, özel eğitim öğretmenleri ve sosyal çalışmacılar tedavi sürecinde önemli rol alırlar.

OSB tedavisi eğitsel, davranışsal müdahaleler ve gelişimsel terapiler temelinde düzenlenir. Hangi tedavinin seçileceği ve hangi yaklaşımların uygulanacağı da yine bireyselleştirilmiş olmalıdır. Örneğin yeni tanı konulmuş 2 yaşındaki bir çocuk için daha kapsamlı davranışsal ve gelişimsel yaklaşımlar uygun iken okul çağındaki bir çocuk için, çekirdek belirtileri hedeflemenin yanında akademik becerileri destekleyen programların tedaviye dahil edilmesi gerekmektedir. Çocuğun bireysel ihtiyaçlarını belirledikten sonra müdahale buna göre belirlenmelidir. Eğitsel müdahaleler teorik yaklaşım (ör. belirli bir hedefe dönük ya da geniş kapsamlı), uygulandığı yer ve uygulayışı (ör. bireysel veya grup ya da sınıf) ve uygulayan kişiler (ör. profesyonel uygulayıcı ve eğitim almış ebeveyn) bakımından farklılık gösterebilmektedir.

Eğitsel ve davranışsal tedavilerin yanında tıbbi ve psikiyatrik komorbiditeler ve semptom kontrolü sağlamak için farmakolojik tedaviler de kullanılmaktadır. Farmakolojik tedavilerin çekirdek belirtiler üzerine etkisi sınırlıdır ve temel hedef çocuğun uyumsal becerilerini artırarak eğitsel katılımı artırmaktır. Kanıta dayalı tedavilerin yanında pek çok aile alternatif ve tamamlayıcı tedavi seçeneklerini denemektedir. Bu yazıda eğitsel, davranışsal, gelişimsel müdahaleler, farmakolojik tedavi seçenekleri ve alternatif tedaviler etkinlikleri ve kanıt düzeyleri açısından ayrı başlıklarda incelenecektir.

Eğitsel, Davranışsal ve Gelişimsel Müdahaleler

Programların uygulanmasındaki zorluklar ve standardizasyon, etik sorunlar, OSB'nin heterojen görünümü, kullanılan ölçek ve enstrümanların kısıtlılıkları müdahale programlarının etkinliğini değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Yazında eğitsel müdahalelerin etkinliğine dair yapılan çalışmalarda metodolojik farklılıklar bulunmaktadır ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir, bununla birlikte davranışsal ve eğitsel müdahalelerin OSB'nin çekirdek belirtilerinde ve zeka düzeyinde olumlu iyileşmelerle ilişkili olduğu bulunmuştur. Otizmde başarılı eğitsel müdahalede ortak bulunan özellikler şunlardır:

- ▶ Eğitici öğrenci oranının yüksek olması (1/1 veya ½),
- ▶ Bireyselleştirilmiş program,
- ▶ Ailenin müdahil olması,
- ▶ Öğretmenlerin otizmde özel uzmanlığının olması,
- ▶ Haftada en az 25 saat eğitim,
- ▶ Davranışsal problemlerin işlevsel analizi,
- ▶ Tedavi boyunca program değerlendirmesinin devam etmesi ve gerekli düzenlemelerin yapılması,



- ▶ Çocuğun değişimlerine ayak uydurabilme ve programı yeniden şekillendirme,
- ▶ Dikkat, taklit, iletişim, oyun, sosyal etkileşim, duygu düzenleme ve kendini ifade etme becerilerine dönük programlar,
- ▶ Öğrenmeyi teşvik eden ortam,
- ▶ Geçişleri ve değişimleri planlama.

OSB'li çocuklar genellikle terapi ve müdahale yaklaşımlarının kombinasyonuna ihtiyaç duyarlar. Müdahale yaklaşımları kavramsal modellere göre sınıflandırılabilir ancak üzerinde uzlaşmış bir sınıflandırma yoktur. Ayrıca programın bir bölgede bulunup bulunmaması bölgeye ve ülkeye göre değişebilir, dolayısıyla müdahale seçimlerinde önemli bir etkidir.

Uygulamalı Davranış Analizi (Applied Behavior Analysis, ABA)

ABA, istenen ve özellikle sosyal davranışları artırmak ve işlevsel olmayan davranışları azaltmak için öğrenme teorisi üzerine kurulmuş, davranışçı prensiplere dayalı bir özel eğitim programıdır. Bu programda beceriler tekrarlayan ödüllerle kazandırılmaktadır. Erken Yoğun Davranışsal Müdahale Programı, Ayrık Denemelerle Öğretim (Discrete Trial Training), Temel Tepki Öğretimi, Erken Başlangıçlı Denver Modeli gibi pek çok müdahale programının temelinde ABA prensipleri farklı düzeylerde kullanılmaktadır. ABA müdahaleleri çocuğun gelişim durumuna göre oldukça yapılandırılmış erişkin yönlendirmeleri içeren daha katı programlardan (ör. Ayrık Denemelerle Öğretim), doğal ortamlara uyarlanmış ve çocuğun günlük rutin aktivitelerine “yedirlmiş” (ör. Temel Tepki Öğretimi) yaklaşımlara kadar farklılaşabilmektedir.

Küçük çocuklarda geniş kapsamlı ve yaygın kullanılan ABA programlarından biri "**Erken Yoğun Davranışsal Müdahale Programı**"dır. Bu programda amaç çocuğa yeni beceriler kazandırmak ve öğrenilen becerileri genelleştirilebilmesini sağlamaktır. Haftada 40 saate kadar verilen yoğun ve bireyselleştirilmiş eğitimde başlangıçta bağımsız ve basit becerilerin geliştirilmesi hedeflenirken daha sonra iletişim kurmak için gerekli olan daha karmaşık aşamalara geçilir. Erken Yoğun Davranışsal Müdahale Programı'nın etkinliğine dair yapılan bir derlemede bu programın IQ ve uyumsal davranışlar bakımından önemli kazanımlar sağladığını göstermiştir (Reichow, 2012). 2014 yılında yayınlanan randomize kontrollü çalışmalar ve kohort çalışmalarını da içeren geniş veri tabanına dayalı bir derlemede ABA temelli erken yoğun davranışsal müdahalenin uzun süreli uygulanması sonucunda bilişsel kapasite, dil ve uyumsal beceriler açısından anlamlı iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

ABA, OSB'de üzerinde en fazla çalışma yapılmış ve etkinliğine dair en fazla kanıt bulunan eğitsel programlardan biridir ve pek çok eğitsel programın çekirdek prensiplerini oluşturmaktadır. Bununla birlikte bu programda kazanılan becerilerin genelleştirilebilmesi için ek eğitimlere ihtiyaç duyulmakta ve tedavi



sürecinde uzun süreli ve yoğun emek sarf edilmesi gerekmektedir. Metodolojik olarak kısıtlı birkaç çalışmada diğer davranışsal terapi yöntemleriyle karşılaştırıldığında ABA'nın daha üstün olduğuna dair yeterli kanıt bulunamamıştır.

İşlevsel davranış analizi veya işlevsel değerlendirme, davranış temelli tedavilerde istenmeyen davranışları azaltmak için önemli bir yöntemdir. Çoğu problemlili davranış bir çeşit uyumsal işlev gördüğü ya da sonuçları ile pekiştirildiği için devam eder. İşlevsel değerlendirme özellikle davranışsal müdahalelerin etkinliğini artırmak için kullanılan kanıta dayalı bir uygulamadır. Bu yöntemde problemlili davranış açıkça belirlenir; bu davranışı sürdüren öncüller, sonuçlar ve diğer çevresel faktörler tespit edilir. Davranışın motivasyonu hakkında bir hipotez oluşturulur ve doğrudan gözlem yoluyla elde edilen bilgiyle bu hipotez test edilir. Bu yöntem aynı zamanda olumlu davranışların öncül ve sonuçlarını değerlendirerek artırmakta da kullanılmaktadır.

TEACCH/Otistik ve Benzer İletişim Güçlüğü Olan Çocuklar için Eğitim Programı Yapısal Öğretim Yöntemi

TEACCH metodu OSB'li bireylerin zayıf yönleri ile baş etmek için yapılandırılmış öğretim tekniğine dayalı bir müdahaledir. Amaç çevreyi otizmlili bireylerin ihtiyaçlarına göre düzenlemek ve becerileri geliştirmektir. Bu modelde terapist çocuğu bir bütün olarak ele alır, otizmin kendine has yönlerini "otizm spektrum bozukluğu kültürü" bağlamında fark eder ve bireyselleştirilmiş programa aileyi de dahil eder. Bu programın en önemli bileşenleri fiziksel çevrenin yeniden düzenlenmesi, etkinliklerin öngörülebilir ve planlı olması, görsel destekler, esneyebilen rutinler, yapılandırılmış etkinlikler ve görsel yapılandırılmış etkinlikler şeklinde sıralanabilir. "*Sağlık Araştırmaları ve Kalitesi Merkezi*"nin 2011 yılında yayınladığı sistematik derlemede bu yöntemin bilişsel beceriler ve ince motor fonksiyonlarında iyileşme ile ilişkili olduğu ancak etki boyutunun hesaplanması için yeterli veri olmadığı bildirilmiştir. Mevcut sonuçlar, TEACCH'in diğer alternatif modeller kadar kabul edilebilir olmasına rağmen, hem çalışmaların az oluşu hem de metodolojik kısıtlılıklar nedeniyle alternatif modellerle sağlıklı bir şekilde karşılaştırılmadığını göstermektedir.

Erken Başlangıçlı Denver Modeli (Early Start Denver Model, ESDM)

Erken Başlangıçlı Denver Modeli (ESDM) yoğun ABA programı ve gelişimsel ilişkisel temelli yaklaşımların bir kombinasyonu olarak kullanılmaktadır ve ebeveyn de sürece terapist olarak dahil edilir. Natüralistik Gelişimsel Davranışsal yaklaşımlar arasında en fazla çalışılan müdahale olan ESDM'de yaklaşım çocukların doğal ortamda öğrenmelerini sağlayabilmektir. Çocuğun etkileşim başlattığı doğal koşullar öğrenme için fırsata çevrilerek, ABA prensipli öğrenme modeli bu ilişkinin içerisinde uygulanmaya çalışılır. Çok merkezli yapılan bir çalışmada müdahaleye erken başlangıç yaşı ve toplamda daha fazla terapi süresinin daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Yapılan bir randomize kontrollü



çalışmada toplumda yaygın olarak mevcut olan müdahale programlarıyla ESDM karşılaştırılmış ve ESDM alan grubun dil, bilişsel ve uyumsal becerilerinde anlamlı olarak daha fazla iyileşme bildirilmiştir. Ek olarak ESDM grubunda OSB'nin çekirdek semptomlarında daha fazla iyileşme ve uyumsal davranışlarda daha fazla artış görülmüştür. ESDM'nin kullanımını destekleyen mevcut kanıtlar ümit verici olsa da, bu modelle ilgili kapsamlı çalışma sayısı oldukça azdır: bu nedenle ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

Temel Tepki Öğretimi (Pivotal Response Training, PRT)

Bu eğitimde daha sonraki beceriler için temel oluşturan önemli davranışların kazanılması öncelikli olarak hedeflenir. Örneğin dil ve konuşma oyun ve sosyal etkileşim için temel oluşturur, böylelikle yeni ve doğal beceriler dil aracılığıyla oyun ve sosyal davranışlarda ortaya çıkmaya başlar. TTÖ, çocuğun ilgi duyduğu nesne ya da etkinliklere göre gerçekleşir. Yetişkinler çocuğun yönelimlerini takip eder ve buna göre oluşabilecek öğrenme fırsatlarını araştırır. Çocuğun kendi başlattığı süreçlerde bir erişkin tarafından verilen yönergelerle daha fazla öğrenme motivasyonu olduğu düşünülmektedir. Temel Tepki Öğretimi'nde ABA prensiplerinden istifade edilir ancak ABA'dan farklı olarak doğru davranışsal yanıtlara ek olarak çocuğun motivasyonu ve "geçerli" denemeleri de ödüllendirilir. Bununla birlikte bu yöntem natüralistik müdahalelerden kabul edilmektedir, çünkü öğrenme fırsatları çocuğun doğal ortamında, oyun ve günlük etkinlikler içerisinde oluşturulmaya çalışılır.

Yakın zamanlı 5 randomize kontrollü çalışmanın sonucunun tartışıldığı bir derlemede TTÖ'nin ifade edici dil, sosyal etkileşim ve tekrarlayıcı davranışlar üzerine etkili olduğu ancak alıcı dil ve erken öğrenme becerilerine dair henüz belirsizliğin sürdüğü ifade edilmiştir. Ek olarak nöro-görüntülemenin PRT uygulanan grupta objektif bir takip ve yanıtılık aracı olarak kullanılabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Yapılan çalışma sayısı henüz yeterli olmasa da PRT, OSB'de kanıta dayalı uygulamalardan kabul edilir ve PRT'nin sosyal beceriler, dil ve çekirdek OSB belirtilerinde standart tedavi alan gruplara üstünlüğünü gösteren çalışmalar vardır.

Etkileşim Temelli Erken Çocuklukta Müdahale Programı (ETEÇOM)

Bu program Yanıtlı Öğrenme (Responsive Teaching) esas alınarak oluşturulmuş ve OSB'nin yanında serebral palsi, konuşma ve dil bozuklukları gibi gelişimsel geriliği bulunan çocuklarda da uygulanan eğitsel bir müdahaledir. ETEÇOM'da ebeveynlerin merkezi bir rolü vardır ve temelde ebeveyn çocuk ilişkisinin kalitesi artırılarak çocuğun gelişimi desteklenir. Bilişsel sosyal duygusal gelişim ve etkileşim alanlarında gelişim hedeflenen program haftalık 1-2 seanstan oluşan 6 aylık bir müdahale olarak uygulanmaktadır. Bu programın etkinliğine dair yapılan araştırma çok kısıtlıdır ancak temel aldığı programlar incelendiğinde çocuğun hem gelişimi hem de sosyal etkileşim davranışlarını iyileştirdiği gösterilmiştir.



Etkileşimsel Oyun Terapisi (Developmental, Individual Differences, Relationship Based Model-Floortime-DIR)

Floortime, Amerikalı çocuk psikiyatrisi Stanley Greenspan ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş ilişki ve oyun temelli bir müdahale programıdır. DIR otizmde kullanılan Gelişimsel Sosyal Pragmatik tedavilerden biridir ve amaç çocukta sadece belirli davranışların kazanılmasına odaklanmaz, bunun yerine davranışların sosyal bağlama uygunluğunun önemini de vurgular. Floortime aynı zamanda yetişkin ve çocuk arasındaki etkileşimi geliştirmeyi amaçlayan bir tür oyun terapisi. Ebeveynlerin eğitilerek bir tür terapist olması ve çocukla sıcak ve yakın bir ilişki kurması müdahalede önemli bir araçtır. Gelişimsellik, bireysel farklılıklar ve ilişkisellik modelin temel aldığı ilkelerdir ve süreç bu prensiplere dayalı altı safhadan oluşur. Sırasıyla dikkat paylaşımı, ilişki kurma, amaçlı iletişim, problem çözme, sembolik düşünme ve duygusal düşünme evreleri müdahalenin basamaklarını oluşturur.

Floortime ile ilgili yapılan çalışmaların metodolojik olarak zayıf olması ve bazen “adjuvan” tedaviler kullanılmasından dolayı yöntemin etkinliğine dair yeterli kanıt bulunmadığı görülmektedir. Bununla birlikte ebeveyn onayı alınarak tavsiye edilebilir bir yöntem olduğu bildirilmiştir.

Duyu Bütünleştirme Terapisi (SIT)

Uğraş Terapisinin bir çeşidi olan DBT, çocuğun bedensel duyumlarını hissetme anlama ve düzenleme becerilerinin davranış ve öğrenmede etkili olduğu temeline dayalı OSB’de sık kullanılan bir müdahale programıdır. OSB’li çocukların duyu sistemde (vestibüler, taktil, proprioseptif ve işitsel) daha fazla problem yaşadığı düşünülmektedir. DBT, sınıf içi ve okulun diğer ortamları dahil olmak üzere, çocukların günlük rutinleri ve aktiviteleri sırasında performansını etkileyebilecek belirli temel duyu-motor sorunları ele almak için tasarlanan bireyselleştirilmiş bir müdahaledir. Duyusal motor aktivitelerde yaşanan zorluklar ele alınır ve bunların çocuğun günlük yaşamını nasıl etkilediği değerlendirilir. Müdahale bir oyun bağlamında gerçekleşir, çocuğun aktif katılımını vurgular, terapist ile çocuk arasında işbirliğine dayalı bir ilişki vardır ve müdahale programı boyunca düzenli aralıklarla alınan geri bildirimle müdahale planında düzenlemeler yapılır.

DBT’nin kanıt düzeyi ve tavsiye edilebilirliği hakkında üzerinde yeterli uzlaşımın bulunmadığı görülmektedir. Bununla birlikte Ayres Sensory Integration (ASI) DBT’nin yakın zamanlı yapılan bir derlemede 4-12 yaşları arasındaki OSB’li çocuklarda CEC’s Standards for Evidence-Based Practices in Special Education, tarafından belirlenen kanıta dayalı uygulama kriterlerini karşıladığı belirtilmiştir.



Ebeveyn Aracılıklı Tedavi veya Ebeveyn Eğitim Programları

Ebeveynler veya bakım vericiler tarafından verilen eğitimlerin tedavide önemli kazanımlar sağladığına dair oldukça önemli kanıtlar bulunmaktadır. Bu eğitimler iki kısma ayrılabilir; birincisi daha çok psikoeğitim ve bilgi paylaşımına dayalı ebeveyn destekleme programı, ikincisi ise bakım verenin çocuğa doğrudan müdahale ettiği ve OSB'nin çekirdek belirtilerinin ve problemleri davranışların azaltılmasının hedeflendiği ebeveyn aracılıklı müdahalelerdir. Ebeveynler ev, okul, hastane veya diğer hizmet sağlanan merkezlerde bu eğitimleri alabilirler. Ebeveynlerin özellikle belirli davranışsal sorunlar için eğitilmeleri tedaviye ilişkin genel bir eğitim verilmesinden daha faydalı olabilir.

Ebeveyn aracılıklı müdahalelerde bakım vericilerin çocukla uyum sağlaması, çocuğun liderlik yapmasına izin verilmesi, ortak dikkat için oluşan fırsatların eğitim amaçlı değerlendirilmesi gibi ilişki odaklı eğitsel müdahale ilkeleri ön plandadır. Bu yöntemler sadece OSB'li çocuklarda değil gelişimsel geriliği olan diğer çocuklarda da uygulanabilir. Nispeten ucuz olması, ebeveynler tarafından kolay benimsenmesi ve evde uygulanabilmesi bu müdahalenin temel avantajlarından. Ebeveyn aracılıklı müdahaleler, ebeveyn çocuk ilişkisini iyileştirir, gelişimi destekler, aile memnuniyetini ve ruhsal gücünü artırır. Yoğunluk ve süresine bağlı olarak değişmekle birlikte ebeveyn aracılıklı müdahale programlarının etkili olduğu gösterilmiş ve ortalama etki büyüklüğü yaklaşık 0.30 olarak hesaplanmıştır. Uzunlamasına yapılan bir takip çalışmasında otistik belirtiler, sosyal iletişim, ve kısıtlı tekrarlayıcı davranışlarda bu müdahale ile kalıcı sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir.

Sosyal Beceri Eğitimi

OSB'li çocuklarda sosyal beceri eksiklikleri dil, gelişimsel seviye ve yaşa göre farklılık gösterir. Sosyal etkileşimi başlatma ve sürdürme ile ilgili zorluklar, sosyal ipuçlarını yakalama ve jest ve mimik gibi beden dilini kullanmada problemler, yazılı olmayan sosyal kuralların anlaşılmasında zorluk, diğerlerinin bakış açısını ve niyetini yakalayamama, uzlaşma ve problem çözme becerilerinde zayıflık ve oyun katılımlarında problem yaşama OSB'li çocukların en sık yaşadığı sosyal beceri eksiklerindedir. Özellikle akademik becerileri tipik gelişen çocuklarla yakın olan OSB'li çocuk ve ergenlerin, sosyal beceriler açısından desteklenmesi özellikle önemlidir. Öğretme ve koçluk yapma sürecinde hem davranışsal terapinin hem de konuşma terapisinin ilkeleri geçerlidir.

Bu yaklaşımda çocuğun sosyal davranışlarının ipuçları hakkında bilgisinin artırılması ve sosyal problemlerin çözümüne dair stratejiler üretebilmesi hedeflenir. Bunun için sosyal durumların hikayeleştirilerek bir senaryo içinde tartışılması sık kullanılan bir yöntemlerdendir. Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT)'nin bazı teknikleri de sosyal olarak daha uygun olan alternatiflerin araştırılmasında etkili olabilmektedir. Yine video ve bilgisayar tabanlı bazı uygulamaların yararı gösterilmiştir.

Sosyal beceri eğitimi sosyal bağlamdan ayrı uygulandığında faydalı etkileri zayıftır. Bu nedenle akran



çevresi okul ve ev gibi çocuğun tüm yaşam alanında uygulanması önemlidir. Bu müdahaleler ile tipik gelişen çocukların OSB'li çocukları daha fazla arkadaş olarak gördüğü gösterilmiştir. Akran aracılıklı uygulamaların çocuklarda sosyal bağı artırdığı ve sosyal izolasyonu azalttığı bulunmuştur. Ailelerin bu müdahalede de katılımı oldukça önemlidir ve farklı sosyal bağlamlarda eğitimin hedeflerine ulaşmasına yardımcı olmaları için danışmanlık verilmelidir.

Konuşma ve Dil Terapileri

Dil gelişiminde gecikme, daha sonra OSB tanısı alan pek çocukta en erken görülen belirtilerdendir ve tanı alan çocuklarda dil gelişim düzeyinin belirlenmesi uygun tedavilerin sağlanmasına olanak tanır. OSB'li bireylerin yaklaşık %30'u konuşma becerisi kazanamamakta ve sıklıkla diğer dil ile ilgili bozukluklar ya da genel gelişimsel gecikmeler OSB'ye eşlik edebilmektedir. Dört yaşına kadar çocuğun dil becerisi kazanmış olması iyi prognoz göstergesi olsa da sözel olmayan dil kullanımı iyi olan ve sosyal katılımı olan çocuklarda 10 yaşına kadar dil kazanımı gerçekleşebilmektedir.

OSB'li çocuklarda en sık müdahalelerden birisi de dil ve konuşma terapisi. Bu yöntemde konuşma sesleri, etkileşime dayalı eylemler pekiştirilir, çocuğun konuşması abartılı ve yavaş bir tempoda taklit edilerek konuşmanın iyileştirilmesi hedeflenir. Çocuklar kendiliğinden konuşmuyorsa **"Resim Değiş-Tokuşuna Dayalı İletişim Sistemi"** ve konuşma sesi üreten cihazlar gibi abartılmış alternatif etkileşim yöntemleri kullanılabilir. Bu müdahale, sosyal etkileşimin amacının anlaşılmasını ve iletişimi destekler ve sözel ve sözel olmayan etkileşimde daha fazla spontan konuşma becerisini kuvvetlendirir.

"Resim Değiş-Tokuşuna Dayalı İletişim Sistemi", resim tanıma ve değişimi üzerinden iletişimi desteklemeyi amaçlayan ve sık kullanılan uygulamalardandır. 25 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde bu müdahalenin sosyal ve ilişkisel davranışlarda iyileşmeye yol açtığı ve tavsiye edilebilir bir yöntem olduğu belirtilmiştir. Bu yöntemin esnetilmesiyle mobil cihazlardan fotoğraf, resim, video ve ses kayıtları ile iletişim kurma yöntemi giderek daha da yaygınlaşmaktadır. Dil terapilerinin günlük hayatın her alanında ve rutinlerin içine yerleştirilmesi daha fazla yarar sağlamaktadır.

Dil terapileri, aynı zamanda pragmatik dil kullanımının geliştirilmesi için de önemli bir müdahale aracıdır. Yapısal dil gelişimi üzerine yeteri kadar çalışma olmasa da dil terapilerinin OSB'li bireylerin sohbet sırasındaki yetkinliğinde öğretmen ve aile bildirimlerinde iyileşmeye yol açtığı ve özellikle pragmatik dilde sorun yaşayan OSB'li çocuklarda önerilebileceği bildirilmiştir.

**Tablo 3. NAC (2015) Raporunda Yer Alan Uygulamalar**

Bilimsel Dayanağı Olan Uygulamalar	Umut Vaat Eden Uygulamalar	Bilimsel Dayanağı Güçlü Olmayan Uygulamalar
<ul style="list-style-type: none">▶ Davranışsal Müdahaleler▶ Bilişsel Davranışçı Müdahale Paketi▶ Küçük Çocuklar İçin Kapsamlı Davranışsal Müdahaleler▶ Dil Eğitimi▶ Model Olma▶ Doğal Öğretim Stratejileri▶ Aile Eğitimi▶ Akran Öğretimi Paketi▶ Temel Tepki Öğretimi▶ Replikle Öğretim▶ Çizelgeler▶ Kendini Yönetme▶ Sosyal Beceri Paketi▶ Öykü Temelli Uygulamalar	<ul style="list-style-type: none">▶ Gelişimsel İlişki Temelli Tedavi▶ Çoğaltan ve Alternatif İletişim Araçları▶ Egzersiz▶ Maruz Bırakma Paketi▶ İşlevsel İletişim Eğitimi▶ Taklide Dayalı Müdahale Öncül Eğitimi▶ Dil Eğitimi▶ Masaj Terapisi▶ Çok Bileşenli Paket▶ Müzik Terapisi▶ Resim Değiştirmeli İletişim Sistemi▶ İndirgeyici Paket▶ İşaret Öğretimi▶ Sosyal İletişimsel Müdahale▶ Yapılandırılmış Eğitim▶ Teknoloji Temelli Müdahale▶ Akıl Teorisi Eğitimi	<ul style="list-style-type: none">▶ Hayvan Yardımlı Terapiler▶ İşitsel Birleştirme Eğitimi▶ Kavram Haritası Oluşturma▶ Floortime▶ Gluten ve Kazein Diyeti▶ Kolaylaştırılmış İletişim Harekete Dayalı Müdahale▶ SENSE Tiyatro Müdahalesi▶ Duyusal Müdahale Paketi▶ Şok Tedavisi▶ Sosyal Davranışsal Öğrenme Stratejileri▶ Sosyal Bilişsel Müdahale▶ Sosyal Düşünme Müdahalesi



17. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA TAMAMLAYICI VE ALTERNATİF TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Günümüzde OSB'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Etiyolojide genetik faktörler ağırlıklı olmasına rağmen, tek başına OSB etiyolojisini açıklayamaması ve OSB sıklığının giderek artması, çevresel faktörler ile ilgili varsayımların artmasına neden olmuştur. Yapılan ikiz çalışmaları ise çevresel faktörlerin, epigenetik etki ile OSB etiyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yani çevresel faktörlerin tek başına etiyolojideki rolünden bahsetmek doğru değildir. Çevresel faktörler ile ilgili müdahaleler "*Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp (TAT)*" yöntemlerini içermektedir.

TAT kabul edilmiş, rutinde kullanılan eğitsel-davranışsal ve tıbbi müdahalelerin dışında kalan yöntemleri içermektedir. Ailelerin batı ülkelerinde TAT yöntemlerine başvuru sıklığı %92 oranında görülebilmektedir. Ülkemizde ise TAT yöntemlerine başvuru sıklığının %22,1 ile %90,6 arasında değiştiği ve giderek arttığı saptanmıştır. TAT yöntemleri seçimi, toplum kültürlerinden de etkilenmektedir. Batı toplumlarında daha çok biyolojik temelli yöntemler tercih edilirken, Doğu Asya ve Güneydoğu Asya toplumlarında ise geleneksel Çin tıbbi ve ilişkili yöntemlerin kullanıldığı görülmüştür. Ülkemizde ise batı toplumuna yakın yöntemler tercih edildiği görülmektedir.

TAT Yöntemleri, *Ulusal Tamamlayıcı ve Bütünleştirici Sağlık Merkezi (National Center for Complementary and Integrative Health, NCCIH)* 2016'ya göre aşağıda belirtilmiştir.

17.1. Alternatif Tıp Yöntemleri

Geleneksel doğu tıbbi; akupunktur, ayurveda, naturopati, homeopati, tibet tıbbi şeklinde sınıflandırılmaktadır.

17.2. Tamamlayıcı Tıp Yöntemleri

17.2.1. Zihin/Vücut Etkileşimine Dayalı Girişimler

Meditasyon, hipnoz, dans, sanat, masaj terapisi, nefes terapisi, spiritüel iyileştirme ve dua şeklindedir.

17.2.2. Biyolojik Temelli Girişimler

Bitkisel tedaviler, vitamin/mineral desteği, diyet desteği ve diyet, ortomoleküler tıp şeklindedir.

17.2.3. Vücut Manipülasyonuna Dayalı Girişimler

Chiropractic massage, feldenkrais yöntemi, kraniosakral terapi ve osteopati şeklindedir.



17.2.4. Enerji Temelli Girişimler

Reiki, terapötik dokunma, iyileştirme ve Qi gong şeklindedir.

Nörogelişimsel bozukluklardan en sık OSB'li çocuğa sahip ailelerin, TAT yöntemlerine başvurduğu görülmektedir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de OSB'li çocuğu olan ailelerin neredeyse yarısı, TAT yöntemlerine başvurmaktadır. Ülkemizde OSB'li çocukların TAT kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. En sık başvurulan yöntem, vitamin/mineral desteği ve diyet şeklindedir. Ailelerin bu yöntem ile ilgili bilgileri sıklıkla diğer ebeveynlerden öğrendikleri saptanmıştır. Ailelerin bu yöntemlere başvurma nedenleri, mevcut onaylanmış tedavilerin hastalığın kliniğine yetersiz katkısı, eğitsel ve davranışçı tedavilerin uzun vadede sonuç vermesi ve zahmetli olması, uygulayıcıların yöntemle ilgili büyük vaatlerde bulunması ve medyanın süreci desteklemesi ile ailelerin yeterince bilgi sahibi olmaması yer almaktadır. Çoğu zaman aileler ilaç, eğitsel ve davranışsal tedavilere ek olarak bu yöntemleri kullanmaktadır. OSB'li çocuklarda hem biyolojik hem de biyolojik olmayan TAT yöntemleri kullanırken yapılan çalışmaların daha çok biyolojik temelli yaklaşımlar ile ilgili olduğu görülmektedir.

Diyet Tedavisi: Glutensiz kazeinsiz diyet en sık uygulanan yöntemlerdendir. Bu diyet OSB'li çocukların sindirim sisteminde gluten ve kazeinin parçalanmasında zorluk olduğu, bu maddelerin parçalandığında ortaya çıkan peptitlerin ise çocuğa zararlı olabileceği varsayımına dayanmaktadır. Bazı çalışmalarda, glutensiz-kazeinsiz diyetin kısa süreli uygulanmasının, OSB'li çocuklarda davranış sorunlarını azaltabildiği bildirilirken, bazı çalışmalar bu veriyi desteklememektedir.

Ketojenik Diyet: Uzun zincirli trigliserit diyeti olarak da bilinmektedir. Yağ asitlerinden zengin, karbonhidrattan fakir beslenme şeklinde olan diyet, epilepsi hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Bu diyet ile OSB'li çocuklarda hiperaktivite ve dikkat sorunlarının azaldığı bildirilmiştir. Ketojenik diyet uygulaması, damağa hitap etmemesi ve pediyatrist ile diyetisyen gözetiminde katı bir uygulama olması nedeniyle, ebeveynler uygulamada sorunlar yaşamaktadır. Ketojenik diyetin, OSB'de görülen davranışsal ve GİS semptomları üzerine etkilerinin değerlendirildiği, büyük örneklemli çalışmalara gereksinim vardır.

Feingold Diyeti: İnsan vücudunda salisilatları parçalayabilecek enzimler bulunmaktadır. OSB'li çocuklarda bu enzim aktivitesinin yeterli olmadığı ve besinlerdeki bazı maddelerin yıkılmadığı varsayımına dayanmaktadır. Feingold diyeti, salisilat ve fenol içeren besinlerin diyetten çıkarılması ya da kısıtlanması şeklinde uygulanmaktadır. Yapay tatlandırıcılar, renklendiriciler, aroma vericiler, bütillenmiş hidrok-sitoluen, bütillenmiş hidroksianisol gibi koruyucu maddeler, mısır şurubu, aspartam ve diğer koruyucuların diyetten tamamen çıkarılmasını ve salisilat içeren bal, şeftali, üzüm, köri, portakal, domates, biber, çilek, kayısı, elma, badem ve salatalık gibi doğal besinlerin de diyetten kısıtlanmasını önermektedir. Bireylerin tedaviye yanıtlarına göre tolere edilebilen meyve ve sebzeler belirli miktarlarda diyete eklenebilir. Bu diyet ile ilgi yapılan bazı çalışmalarda OSB'li çocuklarda bağırsak problemleri, hiperaktivite, diyare, yorgunluk ve huzursuzluk gibi belirtilerin azaldığı bildirilmiştir.



Bağırsak ve Psikoloji Sendromu (GAPS) Diyeti: Başta beyin olmak üzere tüm vücutta toksik yükün azalmasını, dengeli bir bağırsak florası ile psikolojik ve fizyolojik problemleri ortadan kaldırmayı amaçlamaktadır. GAPS diyeti; giriş diyeti, tam GAPS diyeti ve çıkış diyeti olmak üzere üç ana bölümden oluşur ve 2 yıl sürmektedir. Bu diyetin, otizm benzeri davranışlar üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalar kısıtlıdır. GAPS diyeti için literatürde yeterli kanıt bulunmamakta ve daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Glutensiz kazeinsiz diyet, ketojenik diyet, feingold diyeti ve GAPS diyeti gibi diyet yöntemleriyle yapılan bazı çalışmalarda, kısa süreli olarak davranışsal sorunların azaldığı saptansa da meta analizlerde bu iyileşme gözlenmemiştir ve OSB'nin çekirdek belirtilerine herhangi bir katkı sağlamadığı gösterilmiştir.

Diyet tedavisinin, gıda alerjisi ya da sindirim sistemi sorunu olan çocuklarda bu sorunları azaltarak çocuğu rahatlatılabileceği, çocuğun huzursuzluğunu ve davranışsal sorunları azaltılabileceği düşünülmektedir. Böyle sorunları olmayan çocuklarda diyet tedavisini uygulamanın doğru olmadığı, hatta D vitamini ve kalsiyum alımını azaltarak çocuğa zarar verebileceği gösterilmiştir.

Besin Destekleri: OSB'ye sıklıkla vitamin ve mineral yetersizlikleri eşlik etmektedir. GİS sorunları ve özel diyetler, otizmde vitamin-mineral eksikliğinin başlıca nedenlerindedir. Besin destekleri, OSB'de en sık kullanılan TAT yöntemlerindedir.

Omega 3 Yağ Asitleri: Bazı çalışmalar OSB'li çocuklarda kısa süreli kullanımda iritabilite ve davranış sorunlarını azaltılabileceğini ileri sürse de, 2017 yılında yapılan bir meta analizde omega 3 yağ asit eksikliği olan çocuklarda kullanıldığı zaman bu eksikliğin giderilmesine bağlı olarak, çocuklardaki davranış sorunlarının azaldığı bildirilmiştir. Bu, TAT yöntemi beyin gelişimini desteklemeyi amaçlamıştır ancak OSB'nin temel belirtileri üzerinde herhangi bir gelişme sağladığına dair herhangi bir veri bulunmamaktadır. OSB'li çocuk beslenmede seçici ise, yeterince beslenmiyorsa omega desteği verilebilir.

Vitamin B6: Kümes hayvanları, et, sebze ve bazı meyvelerde bulunur. Doğal yollardan temin edildiği için sağlıklı beslenen bir çocukta ek olarak kullanmaya gerek yoktur. Aşırı tüketim olduğunda, ellerde karıncalanma ve uyuşukluk şeklinde yan etkiler ortaya çıkabilmektedir.

Vitamin B12: Doğal kaynağı yumurta ve et gibi hayvansal gıdalardır. Her çocuk gibi OSB'li çocuklarda da kan seviyesinin normal sınırlarda bulunması gerekmektedir. Yapılan araştırmalarda TAT olarak kullanımında, OSB'nin temel belirtilerine herhangi bir olumlu katkısı bulunmamıştır.

Magnezyum: Kuruyemiş, kepekli buğday ve ıspanak gibi besinlerde bulunmaktadır. Magnezyum fazlalığı; bulantı, ishal, hipotansiyon, kardiyak sorunlar ve zihinsel işlevlerde bozukluklar şeklinde yan etkilere yol açabilmektedir. OSB'li çocuklarda B6+Magnezyum kombinasyonunun, artmış duyuşal semptomlar için önerildiği yayınlar olsa da, OSB'nin temel belirtilerine herhangi bir olumlu katkısı bulunmamıştır.



L-Karnozin: Mitokondriyal işlevleri destekleyebileceği varsayılmaktadır. Küçük örneklemlili iki çalışmada, OSB'li çocukların davranış sorunlarını azalttığı ileri sürülse de geniş örneklemlili çalışmalar bulunmamaktadır.

C Vitamini: Anti-oksidan mekanizmasının olduğu bilinmektedir. Plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada konuşma, duyuşsal ve sosyal iyileşmede plaseboya üstünlük bildirilse de OSB belirtileri üzerine herhangi bir katkısı saptanmamıştır.

Probiyotikler: Gastrointestinal sistem işlevini destekleme, besin emilimini düzenleme, immün sistemi güçlendirme, bağırsaktaki sağlıklı mikrobiyal dengeyi sürdürme, inflamatuvar sitokin düzeylerini azaltma gibi tedavi edici birçok etkisi olduğu ileri sürülmüştür. Yapılan meta analizler, OSB'de etkinliğini desteklememektedir.

Hiperbarik Oksijen Terapisi: Bu tedavi yöntemi OSB'li çocukların merkezi sinir sistemlerinde (MSS) perfüzyonun azalmış olabileceği, inflamatuvar süreçlerin artmış olabileceği varsayımına dayanmaktadır. Günümüzde OSB'li çocukların MSS'lerinde inflamatuvar süreçlerin, hücresel düzeyde çok fazla görülmediği bilinmektedir. OSB'li çocukların MSS perfüzyonunun, çoğu zaman normal olduğu bilinmektedir. Bu konuda yapılan çalışmaların küçük örneklemlili ve benzer örneklem grubu ile yapıldığı görülmektedir. Yapılan çalışmalar, bu yöntemin OSB' de yararlı olmadığını göstermektedir. Bu tedaviye bağılı epilepsi eşliğinde düşme ve kulak ağrısı şeklinde yan etkiler görülebilmektedir.

Şelasyon Terapisi: Duyarlılığı yüksek ve ağır metalleri uzaklaştırma kapasitesi düşük olan çocukların MSS'lerinde cıva, kurşun, alüminyum gibi ağır metallerin biriktiği ve otistik bulguların meydana geldiği varsayımına dayanmaktadır. Bu yöntemin OSB'de olumlu etkisini gösteren hiçbir bilimsel çalışma bulunmamaktadır. Üstelik çocukların vücutları için gerekli olan demir ve kalsiyum bu yöntem sırasında kaybolabilmektedir. Ağır metaller içinde OSB ile ilişkisi en çok incelenen metal cıvadır. Cıva maruziyeti, OSB belirtilerinden sorumlu tutulmuştur. Aşıda bulunan etil cıva içeren "thimerosal", dolayısıyla aşılanan çocukların yüksek doz cıvaya maruz kaldığı savunulmuştur. Aşıların yaygın olarak kullanıldığı yıllarda, OSB'nin görülme sıklığında artış ve aşı sonrası OSB belirtileri ortaya çıkan olgular bildirilmiştir. Thimerosal içeren aşıların kullanımı ile OSB arasındaki bağlantıyı inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, OSB ve aşı arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Uzun süreli izlem çalışmalarında da bu ilişki gösterilmemiştir. Buna ek olarak sonraki yapılan çalışmalarda da içeriğinden thimerosal çıkarılan aşıların yapıldığı yıllarda da OSB sıklığının arttığı görülmüştür. Bu artışta, gerçek bir artıştan çok, OSB tanı ölçütlerinin değiştirilmesi ve netleştirilmesi, tanı koyma araçlarının gelişmesi, hekime ulaşımın kolaylaşması, başvuru sayısının artışı sayesinde, OSB olgularının daha iyi tanınmasının ve epidemiyolojik çalışmalarda geçmişe göre daha uygun yöntemler kullanılmasının etkili olduğu düşünülebilir.



Müzik Terapisi: 1990'lerden beri farklı metodolojilere sahip birçok çalışma yapılmıştır. Müzik terapinin çekirdek belirtiler üzerine etkisi olmasa da kısa süreli olarak iritabilite ve davranış sorunlarında etkili olabileceği düşünülmektedir. Günümüzde temel ve öncelikli bir yöntem değildir ancak halihazırda umut vaat edici bir TAT yöntemi olarak görülmektedir.

İşitsel ve Duyusal Bütünleme Çalışmaları: İşitsel bütünleme (Bera) Yöntemi; çift yönlü işitsel uyarıların, beyin yarım küreleri arasındaki işleyişi arttırabileceği varsayımına dayanmaktadır. 1990'larda yapılan çalışmalarda davranışsal sorunlar üzerinde düşük düzeyde faydalı olabileceği bildirilse de 2000'li yıllarda yapılan çalışmalar bu bulguları desteklememiştir. Yüksek seslere çocuğu maruz bırakmanın çocuğa huzursuzluk verdiği görülebilmektedir.

Duyusal Bütünleme Yöntemi: OSB'li çocuklarda ses ve gürültüden rahatsız olma, koku ve tat hassasiyeti, kıyafetlere karşı hassas olma şeklinde duyuşsal açıdan aşırı veya az duyarlılık sık görülmektedir. Mevcut veriler duyuşsal hassasiyet, kaba motor ve ince motor becerilerine kısıtlı da olsa katkıda bulunabileceğini göstermektedir. OSB'nin çekirdek belirtilerine katkısı gösterilmemiştir.

Sanat Terapisi: Yapılan 2 tane açık uçlu çalışmada OSB'li çocuklara herhangi bir katkı sağlamadığı görülmüştür. Ancak çocukların sanatsal faaliyetlere yönlendirilmesi tipik gelişim gösteren çocuklarda olduğu gibi sosyal iletişimi, ince motor beceri gelişimini ve toplumsal katılımı artırması açısından önemlidir.

Evcil Hayvan Terapisi: Yapılan meta analizlerde, OSB'li çocuklara herhangi bir katkı sağlamadığı görülmüştür. At terapisi (hippoterapi); evcil hayvan terapisinin alt türü olarak nitelendirilebilir. 1999-2017 yılları arasında yapılan 15 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde, 3-16 yaş arası OSB'li çocuklar değerlendirilmiştir. Bazı çalışmalarda çocuklarda sosyalleşmede artış, uyumu bozucu davranışlarda azalma olduğu dikkat çekse de meta analiz sonucuna göre bu önermeler desteklenmemiştir. At terapisi ya da yunus terapisi gibi TAT yöntemlerinin OSB'nin kliniğine katkısı gösterilmemiştir ancak herhangi bir sakıncası da gösterilmemiştir. Aile, çocuk için temel yoğun eğitim programlarını aldırıp ayrıca ek olarak bu yöntemi de kullanmasında sakınca görülmemektedir.

Akupunktur: Yapılan çalışmalar duyuşsal hassasiyet ve iritabilite üzerinde etkili olabileceği ancak OSB'nin çekirdek belirtileri üzerinde etkili olmadığı bildirilmiştir.

Masaj/Yoga Terapisi: Anksiyete, iritabilite ve uykuya dalma gibi sorunlarda etkili olabileceği bildirilmiştir. Bu etkilerin kısa süreli olabileceği, zamanla kaybolabileceği düşünülmektedir. Masaj, terapistler tarafından uygulanabildiği gibi bu yöntemi öğrenen ebeveyn tarafından da yapılabilmektedir. Masaj terapisi, bir otizm tedavisi değildir ancak ebeveynin çocuğuna masaj yapması hem çocuğu rahatlatmakta hem de ebeveyn ile bağ kurmasını sağlamaktadır.



Spor: Sporun OSB’de etkinliğini araştırmış geniş örneklemlili bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak her sağlıklı çocuğun spora ihtiyacı olduğu gibi OSB’li çocuğunda spora ihtiyacı vardır. Spor OSB’nin temel tedavisi değildir ancak OSB’li çocukların motor koordinasyon, saldırganlık, hiperaktivite, takıntılar ve kilo alımı gibi sorunlarına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Nörofeedback: Beyni, kendini ayarlamaya eğitme yöntemidir. Bu yöntemin OSB’ye bir katkısı olmadığı saptanmıştır.

Sonuç olarak; TAT yöntemlerinin, OSB’li çocukların eğitsel ve davranışsal müdahalelerdeki gibi kazanımlarını arttırdığı gözlenmemiştir. Bu yöntemlerden ziyade, ailelerin bu yöntemleri uygularken çocuktaki değişimleri daha iyi gözlemlemek adına çocuklarıyla daha yakından ilgilenmeleri, davranışsal sorunların azalmasına katkıda bulunabilmektedir. Buna ek olarak, bu yöntemleri uygulayan aileler olumlu gelişmelere odaklanmakta, olumsuz gelişmeleri ise görmezden gelmektedir. Her OSB’li bireyin beslenme, GİS ve davranışsal sorunu birbirinden farklıdır. Bu nedenle bireye özgü değerlendirme çocuk psikiyatrisi hekimi tarafından yapılmalı ve gerekli müdahaleye, aile ve hekim birlikte karar vermelidir. Örneğin, gerçek ağır metal zehirlenmesi olan bir çocukta şelasyon tedavisi yapılmalıdır ancak klinik gereklilik olmadığı zaman yapıldığında çocuğa açıkça zarar vermektedir. Vitamin eksikliği olan OSB’li çocuğun vitamin değerleri normal sınırlara getirilmelidir. Bu yöntemlerin “bitkisel ya da doğal” yöntemler olmasından çok çocuğa yararlı olup olmadığı önemlidir. Sonuçta, OSB’li bir çocuğa her yönden bakım vermenin sosyal, duygusal ve maddi zorlukları olduğu ortadadır. Hem zaman hem umut hem de maddi kayıplara neden olabilecek etkinliği kanıtlanmamış yöntemlerden faydalanmadan önce çocuk psikiyatrisi hekimi ile görüşülmelidir.



18. KAYNAKLAR

1. Abdulmir, H.A.; Abdul-Rasheed, O.F.; Abdulghani, E.A. Serotonin and serotonin transporter levels in autistic children. *Saudi Med. J.* 2018, 39, 487. [CrossRef]
2. Abrahams, B.S. and D.H. Geschwind, *Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology.* *Nature Reviews Genetics*, 2008. 9(5): p. 341.
3. Adams, C., Lockton, E., Freed, J., Gaile, J., Earl, G., McBean, K., ... Law, J. (2012). *The Social Communication Intervention Project: a randomized controlled trial of the effectiveness of speech and language therapy for school-age children who have pragmatic and social communication problems with or without autism spectrum disorder.* *International Journal of Language & Communication Disorders*, 47(3), 233–244.
4. Akhondzadeh, S., et al., *Cyproheptadine in the treatment of autistic disorder: a double-blind placebo-controlled trial.* *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 2004. 29(2): p. 145-150.
5. Allely, C. S., Gillberg, C., & Wilson, P. (2014). *Neurobiological abnormalities in the first few years of life in individuals later diagnosed with autism spectrum disorder: a review of recent data.* *Behavioural neurology*, 2014.
6. Al-Otaish, H.; Al-Ayadhi, L.; Björklund, G.; Chirumbolo, S.; Urbina, M.A.; El-Ansary, A. *Relationship between absolute and relative ratios of glutamate, glutamine and GABA and severity of autism spectrum disorder.* *Metab. Brain Dis.* 2018, 33, 843–854. [CrossRef]
7. Aman, M., et al., *Tolerability, safety, and benefits of risperidone in children and adolescents with autism: 21-month follow-up after 8-week placebo-controlled trial.* *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2015. 25(6): p. 482-493.
8. Anderson, D. K., Lord, C., Risi, S., DiLavore, P. S., Shulman, C., Thurm, A., ... Pickles, A. (2007). *Patterns of growth in verbal abilities among children with autism spectrum disorder.* *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 75(4), 594.
9. Andrews, N., et al., *Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association.* *Pediatrics*, 2004. 114(3): p. 584-591.
10. Andrews, S.V., et al., *Cross-tissue integration of genetic and epigenetic data offers insight into autism spectrum disorder.* *Nature communications*, 2017. 8(1): p. 1-10.
11. Arnold, L.E., et al., *Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial.* *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2006. 45(10): p. 1196-1205.
12. Association, A.P., *Neurodevelopmental Disorders: DSM-5® Selections.* 2015: American Psychiatric Pub.
13. Autism and D.D.M.N.S.Y.P. Investigators, *Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010.* *Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries*, 2014. 63(2): p. 1-21.
14. Autism, P., *Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity.* *Arch Gen Psychiatry*, 2005. 62(11): p. 1266-74.
15. Bearss, K., Johnson, C., Smith, T., Lecavalier, L., Swiezy, N., Aman, M., ... Minshawi, N. (2015). *Effect of parent training vs parent education on behavioral problems in children with autism spectrum disorder: a randomized clinical trial.* *Jama*, 313(15), 1524–1533.
16. Beherec, L., et al., *Retrospective review of clozapine in the treatment of patients with autism spectrum disorder and severe disruptive behaviors.* *Journal of clinical psychopharmacology*, 2011. 31(3): p. 341-344.
17. Bellani M, Calderoni S, Muratori F, et al: *Brain anatomy of autism spectrum disorders, II: focus on amygdala.* *Epidemiol Psychiatr Sci* 2013; 22:309–312.



18. Belsito, K.M., et al., Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of autism and developmental disorders*, 2001. 31(2): p. 175-181.
19. Bertoglio, K., et al., Pilot study of the effect of methyl B12 treatment on behavioral and biomarker measures in children with autism. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2010. 16(5): p. 555-560.
20. BİÇER, İ. and P.Y. BALÇIK, GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP: TÜRKİYE VE SEÇİLEN ÜLKELERİNİN İNCELENMESİ. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 2019. 22(1): p. 245-257.
21. Bilgic, A., et al., Use of complementary and alternative medicine in children with autism spectrum disorders: a multicenter study. *Nöro Psikiyatri Arşivi*, 2013. 50(3): p. 237.
22. Bilgiç, A. and A. Cöngöloğlu, Otizm spektrum bozukluklarında biyolojik temelli tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 2009. 16(3): p. 153-164.
23. Boddaert, N. and M. Zilbovicius, Functional neuroimaging and childhood autism. *Pediatric radiology*, 2002. 32(1): p. 1-7.
24. Brucato, M., et al., Prenatal exposure to fever is associated with autism spectrum disorder in the boston birth cohort. *Autism Research*, 2017. 10(11): p. 1878-1890.
25. Bursch, B. and M. Forgey, Psychopharmacology for medically ill adolescents. *Current psychiatry reports*, 2013. 15(10): p. 395.
26. Campbell, M., et al., Naltrexone in autistic children: behavioral symptoms and attentional learning. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 1993. 32(6): p. 1283-1291.
27. Campbell, M., et al., Neuroleptic-related dyskinesias in autistic children: a prospective, longitudinal study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 1997. 36(6): p. 835-843.
28. Campbell-McBride, N., GAPS-what is it? Crijevno-psihološki sindrom, Prirodno liječenje, Prvi put objavio Medinform Publishing, Cambridge, Velika Britanije, u rujnu, 2004.
29. Canitano, R., Clinical experience with topiramate to counteract neuroleptic induced weight gain in 10 individuals with autistic spectrum disorders. *Brain and Development*, 2005. 27(3): p. 228-232.
30. Carminati, G.G., et al., Using venlafaxine to treat behavioral disorders in patients with autism spectrum disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2016. 65: p. 85-95.
31. Casenhiser, D. M., Shanker, S. G., & Stieben, J. (2013). Learning through interaction in children with autism: Preliminary data from asocial-communication-based intervention. *Autism*, 17(2), 220–241.
32. Case-Smith, J., Weaver, L. L., & Fristad, M. A. (2015). A systematic review of sensory processing interventions for children with autism spectrum disorders. *Autism*, 19(2), 133–148.
33. Catassi, C., et al., Non-celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients*, 2013. 5(10): p. 3839-3853.
34. Chugani, D.C., et al., Efficacy of low-dose buspirone for restricted and repetitive behavior in young children with autism spectrum disorder: a randomized trial. *The Journal of pediatrics*, 2016. 170: p. 45-53. e4.
35. Cook, B. G., Buysse, V., Klingner, J., Landrum, T. J., McWilliam, R. A., Tankersley, M., & Test, D. W. (2015). CEC's standards for classifying the evidence base of practices in special education. *Remedial and Special Education*, 36(4), 220–234.
36. Corbett, B.A., et al., Brief report: theatre as therapy for children with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 2011. 41(4): p. 505-511.



37. Corrales, M. and M. Herbert, *Autism and environmental genomics: synergistic systems approaches to autism complexity. Autism spectrum disorders*, 2011: p. 875-892.
38. Cortese, S., et al., *Psychostimulants for ADHD-like symptoms in individuals with autism spectrum disorders. Expert review of neurotherapeutics*, 2012. 12(4): p. 461-473.
39. Coskun, M., et al., *Effectiveness of mirtazapine in the treatment of inappropriate sexual behaviors in individuals with autistic disorder. Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2009. 19(2): p. 203-206.
40. Council, N. R. (2001). *Educating children with autism. National Academies Press.*
41. Cristiano, C., et al., *Interplay between peripheral and central inflammation in autism spectrum disorders: possible nutritional and therapeutic strategies. Frontiers in physiology*, 2018. 9: p. 184.
42. Cruchet, S., Y. Lucero, and V. Cornejo, *Truths, myths and needs of special diets: attention-deficit/hyperactivity disorder, autism, non-celiac gluten sensitivity, and vegetarianism. Annals of Nutrition and Metabolism*, 2016. 68(Suppl. 1): p. 42-50.
43. Çelikkol, Ç. and A. Bilgiç, *Excessive Masturbation Successfully Treated with Fluoxetine in an Adolescent with Autism Spectrum Disorder and Coexisting Depression. Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2018. 28(7): p. 491-492.
44. Dawson, G., Rogers, S., Munson, J., Smith, M., Winter, J., Greenson, J., ... Varley, J. (2010). *Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. Pediatrics*, 125(1), e17–e23.
45. De Groot, K. and J.W. Van Strien, *Evidence for a broad autism phenotype. Advances in Neurodevelopmental Disorders*, 2017. 1(3): p. 129-140.
46. DeFilippis, M., *The use of complementary alternative medicine in children and adolescents with autism Spectrum disorder. Psychopharmacology bulletin*, 2018. 48(1): p. 40.
47. DeLong, G.R., C.R. Ritch, and S. Burch, *Fluoxetine response in children with autistic spectrum disorders: correlation with familial major affective disorder and intellectual achievement. Developmental Medicine & Child Neurology*, 2002. 44(10): p. 652-659.
48. DeThorne, L. S., Johnson, C. J., Walder, L., & Mahurin-Smith, J. (2009). *When “Simon Says” doesn’t work: Alternatives to imitation for facilitating early speech development.*
49. DeVane, C.L., et al., *Pharmacotherapy of autism spectrum disorder: Results from the randomized BAART clinical trial. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2019. 39(6): p. 626-635.
50. Devlin, S., Healy, O., Leader, G., & Hughes, B. M. (2011). *Comparison of behavioral intervention and sensory-integration therapy in the treatment of challenging behavior. Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41(10), 1303–1320.
51. DiCicco-Bloom, E., et al., *The developmental neurobiology of autism spectrum disorder. Journal of Neuroscience*, 2006. 26(26): p. 6897-6906.
52. Dietert, R.R., J.M. Dietert, and J.C. DeWitt, *Environmental risk factors for autism. Emerging health threats journal*, 2011. 4(1): p. 7111.
53. Dolske, M.C., et al., *A preliminary trial of ascorbic acid as supplemental therapy for autism. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 1993. 17(5): p. 765-774.
54. Donovan, A. P., & Basson, M. A. (2017). *The neuroanatomy of autism—a developmental perspective. Journal of anatomy*, 230(1), 4-15.



55. Doyle, C.A. and C.J. McDougle, *Pharmacologic treatments for the behavioral symptoms associated with autism spectrum disorders across the lifespan. Dialogues in clinical neuroscience*, 2012. 14(3): p. 263.
56. Dufek, S., & Schreibman, L. (2014). *Natural environment training. In Handbook of early intervention for autism spectrum disorders (pp. 255–269). Springer.*
57. Duijfhuis, E. A., Den Boer, J. C., Doornbos, A., Buitelaar, J. K., Oosterling, I. J., & Klip, H. (2017). *The effect of pivotal response treatment in children with autism spectrum disorders: A non-randomized study with a blinded outcome measure. Journal of Autism and Developmental Disorders*, 47(2), 231–242.
58. El Achkar, C. M., & Spence, S. J. (2015). *Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy. Epilepsy & Behavior*, 47, 183-190.
59. Erickson, C.A., et al., *Aripiprazole in autism spectrum disorders and fragile X syndrome. Neurotherapeutics*, 2010. 7(3): p. 258-263.
60. Fang, Y., et al., *Effect of piracetam on the cognitive performance of patients undergoing coronary bypass surgery: A meta-analysis. Experimental and therapeutic medicine*, 2014. 7(2): p. 429-434.
61. Fankhauser, M.P., et al., *A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of transdermal clonidine in autism. The Journal of clinical psychiatry*, 1992.
62. Farrell, P., Trigonaki, N., & Webster, D. (2005). *An exploratory evaluation of two early intervention programmes for young children with autism. Educational and Child Psychology.*
63. Fein D, Helt M, Brennan L, Barton M (2016): *Riskli Bebek ve Küçük Çocuklar için Etkinlikler Türkçe çev. (Prof. Dr. Nahit Motavalli Mukaddes, Uzm. Dr. Canan Tanıdır) Nobel Tıp 2016.*
64. Fein, D., Barton, M., Eigsti, I., Kelley, E., Naigles, L., Schultz, R. T., ... Rosenthal, M. (2013). *Optimal outcome in individuals with a history of autism. Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(2), 195–205.
65. Findling, R.L., et al., *A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of aripiprazole in the long-term maintenance treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder. The Journal of clinical psychiatry*, 2014. 75(1): p. 22-30.
66. Fombonne, E., et al., *Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. Pediatrics*, 2006. 118(1): p. e139-e150.
67. Fombonne, E., *The epidemiology of pervasive developmental disorders. Recent Developments in Autism Research, MF Casanova, ed. (New York, Nova Science Publishers Inc.), 2005: p. 1-25.*
68. Foster NE V, Doyle-Thomas KAR, Tryfon A, et al: *Structural gray matter differences during childhood development in autism spectrum disorder: a multimetric approach. Pediatr Neurol* 2015; 53: 350–359
69. Fuentes, J., Bakare, M., Munir, K., Aguayo, P., Gaddour, N., Öner, Ö., & Mercadante, M. (2012). *Autism spectrum disorders. IACAPAP e-textbook of child and adolescent mental health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions*, 1-27.
70. Gabriele, S.; Sacco, R.; Persico, A.M. *Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014, 24, 919–929. [CrossRef] [PubMed]
71. Gao, Y., et al., *New perspective on impact of folic acid supplementation during pregnancy on neurodevelopment/autism in the offspring children—a systematic review. PloS one*, 2016. 11(11): p. e0165626.
72. Gardener, H., D. Spiegelman, and S.L. Buka, *Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. The British journal of psychiatry*, 2009. 195(1): p. 7-14.



73. Geier, D.A., J.K. Kern, and M.R. Geier, *A two-phase case-control study of autism risk among children born from the late 1990s through the early 2000s in the United States. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 2016. 22: p. 5190.
74. Geliştirme, H.E.Y.R., *Hindistan Epilepsi Derneği Hindistan Epilepsi Tedavi Kılavuzu*. 2010.
75. Gengoux, G. W., Abrams, D. A., Schuck, R., Millan, M. E., Libove, R., Ardel, C. M., ... Hardan, A. Y. (2019). *A pivotal response treatment package for children with autism spectrum disorder: an RCT. Pediatrics*, 144(3).
76. Ghanizadeh, A., A. Sahraeizadeh, and M. Berk, *A head-to-head comparison of aripiprazole and risperidone for safety and treating autistic disorders, a randomized double blind clinical trial. Child Psychiatry & Human Development*, 2014. 45(2): p. 185-192.
77. Ghuman, J.K., et al., *Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2009. 19(4): p. 329-339.
78. Goines, P.E. and P. Ashwood, *Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): possible role of the environment. Neurotoxicology and teratology*, 2013. 36: p. 67-81.
79. Goldrosen, M.H. and S.E. Straus, *Complementary and alternative medicine: assessing the evidence for immunological benefits. Nature Reviews Immunology*, 2004. 4(11): p. 912-921.
80. Green, J., Charman, T., McConachie, H., Aldred, C., Slonims, V., Howlin, P., ... Byford, S. (2010). *Parent-mediated communication-focused treatment in children with autism (PACT): a randomised controlled trial. The Lancet*, 375(9732), 2152–2160.
81. Green, V. A., Pituch, K. A., Itchon, J., Choi, A., O'Reilly, M., & Sigafos, J. (2006). *Internet survey of treatments used by parents of children with autism. Research in Developmental Disabilities*, 27(1), 70–84.
82. Greenspan, S. I., & Wieder, S. (2007). *The developmental individual-difference, relationship-based (DIR/Floortime) model approach to autism spectrum disorders*.
83. Güler, A.S., et al., *Ergende Bipolar Bozukluk ve Asperger Sendromu Tani Süreci: Bir Olgu Sunumu/Bipolar Disorder and Diagnostic Course of Asperger Syndrome in an Adolescent: A Case Report. Noro-Psikiyatri Arsivi*, 2010. 47(4): p. 360.
84. Haar S, Berman S, Behrmann M, et al: *Anatomical abnormalities in autism? Cereb Cortex* 2016; 26:1440–1452.
85. Harfterkamp, M., et al., *A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2012. 51(7): p. 733-741.
86. Harrington, J. W., & Allen, K. (2014). *The clinician's guide to autism. Pediatrics in Review*, 35(2), 62–78.
87. Harrington, J.W., et al., *Parental perceptions and use of complementary and alternative medicine practices for children with autistic spectrum disorders in private practice*.
88. Hellings, J.A., et al., *ADouble-Blind, Placebo-Controlled Study of Valproate for Aggression in Youth with Pervasive Developmental Disorders. Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*, 2005. 15(4): p. 682-692.
89. Hellings, J.A., L.E. Arnold, and J.C. Han, *Dopamine antagonists for treatment resistance in autism spectrum disorders: review and focus on BDNF stimulators loxapine and amitriptyline. Expert opinion on pharmacotherapy*, 2017. 18(6): p. 581-588.
90. Hilton, J. C. (2005). *Communication skills of young children diagnosed with autism: Comparative effectiveness*



of applied behavior analysis and developmental, individual-difference, relationship-based interventions. James Madison University.

91. Hirota, T., et al., Antiepileptic medications in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of autism and developmental disorders*, 2014. 44(4): p. 948-957.
92. Hollander, E., et al., A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology*, 2005. 30(3): p. 582-589.
93. Hollander, E., et al., An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders. *The Journal of clinical psychiatry*, 2001.
94. Hollander, E., et al., Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology*, 2010. 35(4): p. 990-998.
95. Hollander, E., et al., Venlafaxine in children, adolescents, and young adults with autism spectrum disorders: an open retrospective clinical report. *Journal of child neurology*, 2000. 15(2): p. 132-135.
96. Howes, O.D., et al., Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 2018. 32(1): p. 3-29.
97. Howlin, P., Magiati, I., & Charman, T. (2009). Systematic review of early intensive behavioral interventions for children with autism. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 114(1), 23–41.
98. Höfer, J., F. Hoffmann, and C. Bachmann, Use of complementary and alternative medicine in children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review. *Autism*, 2017. 21(4): p. 387-402.
99. Huguet, G., M. Benabou, and T. Bourgeron, The genetics of autism spectrum disorders. *A time for metabolism and hormones*, 2016: p. 101-129.
100. Hyman, S. L., Levy, S. E., & Myers, S. M. (2020). Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*, 145(1).
101. Hyman, S.L. and S.E. Levy, Dietary, complementary and alternative therapies, in *Evidence-based practices and treatments for children with autism*. 2011, Springer. p. 275-293.
102. I., J. Weeks, and J. Editor-in-Chief, The new USA NIH strategic plan for complementary and integrative health: Interview with Josephine Briggs, MD: Director, national center for complementary and integrative health (part 1). *Alternative and Complementary Therapies*, 2016. 22(6): p. 251-254.
103. Ichikawa, H., et al., An open-label extension long-term study of the safety and efficacy of aripiprazole for irritability in children and adolescents with autistic disorder in Japan. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 2018. 72(2): p. 84-94.
104. Jaiswal, P.; Guhathakurta, S.; Singh, A.S.; Verma, D.; Pandey, M.; Varghese, M.; Sinha, S.; Ghosh, S.; Mohanakumar, K.P.; Rajamma, U. SLC6A4 markers modulate platelet 5-HT level and specific behaviors of autism: A study from an Indian population. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2015, 56, 196–206. [CrossRef]
105. Janecka, M., et al., Advanced paternal age effects in neurodevelopmental disorders—review of potential underlying mechanisms. *Translational psychiatry*, 2017. 7(1): p. e1019.
106. Jaselskis, C.A., E.H. Cook, and K.E. Fletcher, Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*, 1992.
107. Ji, N.Y. and R.L. Findling, An update on pharmacotherapy for autism spectrum disorder in children and adolescents. *Current Opinion in Psychiatry*, 2015. 28(2): p. 91-101.



108. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 2006. 27(2): p. S156-S161.
109. Kasari, C., Rotheram-Fuller, E., Locke, J., & Gulsrud, A. (2012). Making the connection: Randomized controlled trial of social skills at school for children with autism spectrum disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53(4), 431–439.
110. Kawicka, A. and B. Regulska-Ilow, How nutritional status, diet and dietary supplements can affect autism. A review. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 2013. 64(1).
111. Kerbeshian, J., L. Burd, and W. Fisher, Lithium carbonate in the treatment of two patients with infantile autism and atypical bipolar symptomatology. *Journal of clinical psychopharmacology*, 1987. 7(6): p. 401-405.
112. Kim, S.-J., et al., Dose-response effects of long-acting liquid methylphenidate in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Autism Spectrum Disorder (ASD): a pilot study. *Journal of autism and developmental disorders*, 2017. 47(8): p. 2307-2313.
113. Kim, Y.S., et al., Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *American Journal of Psychiatry*, 2011. 168(9): p. 904-912.
114. King, B.H., et al., Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Archives of general psychiatry*, 2009. 66(6): p. 583-590.
115. Klintwall, L., & Eikeseth, S. (2014). Early and intensive behavioral intervention (EIBI) in autism. *Comprehensive Guide to Autism*, 117–137.
116. Kodak, T., & Carroll, R. A. (2017). Substantiated and unsubstantiated interventions for individuals with ASD. In *Handbook of treatments for autism spectrum disorder* (pp. 17–40). Springer.
117. Komoto, J., S. Usui, and J. Hirata, Infantile autism and affective disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1984. 14(1): p. 81-84.
118. Konuk Sener, D. and A. Karaca, Use of complementary and alternative medicine treatments by mothers of children with developmental disabilities: a cross sectional study. *Nursing & Health Sciences*, 2020. 22(2): p. 328-338.
119. Kot, J. and D. Mathieu, Controversial issues in hyperbaric oxygen therapy: a European Committee for Hyperbaric Medicine Workshop. *Diving and hyperbaric medicine*, 2011. 41(2): p. 101-104.
120. Kouijzer, M.E., et al., Is EEG-biofeedback an effective treatment in autism spectrum disorders? A randomized controlled trial. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 2013. 38(1): p. 17-28.
121. Krasny, L., Williams, B. J., Provencal, S., & Ozonoff, S. (2003). Social skills interventions for the autism spectrum: Essential ingredients and a model curriculum. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, 12(1), 107–122.
122. Krupp, D.R., et al., Exonic mosaic mutations contribute risk for autism spectrum disorder. *The American Journal of Human Genetics*, 2017. 101(3): p. 369-390.
123. Kütük, M.Ö., et al., High Depression Symptoms and Burnout Levels Among Parents of Children with Autism Spectrum Disorders: A Multi-Center, Cross-Sectional, Case–Control Study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2021: p. 1-14.
124. Lai, M.-C., Lombardo, M. V, & Baron-Cohen, S. (2014). Autism. *The Lancet*, 383(9920), 896–910. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61539-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61539-1)
125. Landa, R.J., et al., Developmental trajectories in children with and without autism spectrum disorders: the first 3 years. *Child development*, 2013. 84(2): p. 429-442.



126. Le Couteur, A., & Szatmari, P. (2015). *Autism spectrum disorder. Rutter's Child and Adolescent Psychiatry*. Chichester: Wiley, 665–682.
127. Lee, E.-J., S.Y. Choi, and E. Kim, *NMDA receptor dysfunction in autism spectrum disorders. Current opinion in pharmacology*, 2015. 20: p. 8-13.
128. Lei, J., & Ventola, P. (2017). *Pivotal response treatment for autism spectrum disorder: current perspectives. Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 1613.
129. Levine, S.Z., et al., *Association of Maternal Use of Folic Acid and Multivitamin Supplements in the Periods Before and During Pregnancy With the Risk of Autism Spectrum Disorder in Offspring. JAMA Psychiatry*, 2018. 75(2): p. 176-184.
130. Lintas, C., et al., *Association of autism with polyomavirus infection in postmortem brains. Journal of neurovirology*, 2010. 16(2): p. 141-149.
131. Loebel, A., et al., *Lurasidone for the treatment of irritability associated with autistic disorder. Journal of autism and developmental disorders*, 2016. 46(4): p. 1153-1163.
132. Lord, C., Elsabbagh, M., Baird, G., & Veenstra-Vanderweele, J. (2018). *Autism spectrum disorder. The Lancet*, 392(10146), 508–520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31129-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31129-2)
133. Lovaas, I. (1981). *The ME book*. Austin, TX: Pro-Ed.
134. Lyall, K., et al., *The changing epidemiology of autism spectrum disorders. Annual review of public health*, 2017. 38: p. 81-102.
135. Madsen, K.M., et al., *Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data. Pediatrics*, 2003. 112(3): p. 604-606.
136. Maglione, M. A., Gans, D., Das, L., Timbie, J., & Kasari, C. (2012). *Nonmedical interventions for children with ASD: Recommended guidelines and further research needs. Pediatrics*, 130(Supplement 2), S169–S178.
137. Mahoney, B., Johnson, A., McCarthy, M., & White, C. (2018). *Systematic review: comparative efficacy of the picture exchange communication system (PECS) to other augmentative communication systems in increasing social communication skills in children with autism spectrum disorder*.
138. Maneeton, N., et al., *Aripiprazole in acute treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. Neuropsychiatric disease and treatment*, 2018. 14: p. 3063.
139. Marotta, R., Risoleo, M. C., Messina, G., Parisi, L., Carotenuto, M., Vetri, L., & Roccella, M. (2020). *The Neurochemistry of Autism. Brain Sciences*, 10(3), 163.
140. Martin, A., et al., *Low-dose fluvoxamine treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective, open-label study. Journal of autism and developmental disorders*, 2003. 33(1): p. 77-85.
141. Mateos-Moreno, D. and L. Atencia-Doña, *Effect of a combined dance/movement and music therapy on young adults diagnosed with severe autism. The Arts in Psychotherapy*, 2013. 40(5): p. 465-472.
142. Mazahery, H., et al., *Relationship between long chain n-3 polyunsaturated fatty acids and autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis of case-control and randomised controlled trials. Nutrients*, 2017. 9(2): p. 155.
143. Mazlum, B., *Antioksidan vitaminler ve psikiyatride kullanımı. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2012. 4(4): p. 486-505.
144. McCracken, J., et al., *Positive effects of methylphenidate on hyperactivity are moderated by monoaminergic gene variants in children with autism spectrum disorders. The pharmacogenomics journal*, 2014. 14(3): p. 295-302.



145. McDougle, C.J., et al., *A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. Archives of general psychiatry*, 1996. 53(11): p. 1001-1008.
146. McDougle, C.J., et al., *Sertraline in adults with pervasive developmental disorders: a prospective open-label investigation. Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1998. 18(1): p. 62-66.
147. Meltzer, A. and J. Van de Water, *The role of the immune system in autism spectrum disorder. Neuropsychopharmacology*, 2017. 42(1): p. 284.
148. Mercer, J. (2015). *Examining DIR/Floortime™ as a Treatment for Children With Autism Spectrum Disorders: A Review of Research and Theory. Research on Social Work Practice*, 27(5), 625–635. <https://doi.org/10.1177/1049731515583062>
149. Mercer, J. (2017). *Examining DIR/Floortime™ as a treatment for children with autism spectrum disorders: A review of research and theory. Research on Social Work Practice*, 27(5), 625–635.
150. Mesibov, G. B., Shea, V., & Schopler, E. (2005). *The TEACCH approach to autism spectrum disorders. Springer Science & Business Media*.
151. Millard, P.H., J.L. McLaren, and D.B.J. Coffey, *Lurasidone treatment in a child with autism spectrum disorder with irritability and aggression. Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2014. 24(6): p. 354-356.
152. Miller, N.L. and R.L. Findling, *Is methylphenidate a safe and effective treatment for ADHD-like symptoms in children with pervasive developmental disorders? RESEARCH UNITS ON PEDIATRIC PSYCHOPHARMACOLOGY (RUPP) AUTISM NETWORK: Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. Arch. Gen. Psychiatry* (2005) 62: 1266-1274. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2007. 8(7): p. 1025-1028.
153. Miral, S., et al., *Risperidone versus haloperidol in children and adolescents with AD. European child & adolescent psychiatry*, 2008. 17(1): p. 1-8.
154. Mukaddes, N. M., Tutkunkardas, M. D., Sari, O., Aydin, A., & Kozanoglu, P. (2014). *Characteristics of children who lost the diagnosis of autism: a sample from Istanbul, Turkey. Autism Research and Treatment*, 2014.
155. Mukaddes, N., *Otizm spektrum bozuklukları tanı ve takip. Istanbul, Nobel Tıp Kitapevleri*, 2013: p. 5.
156. Mukaddes, N., *Otizm spektrum bozuklukları tanı ve takip. Nobel Tıp Kitapevleri. İstanbul, 2017 (ikinci baskı)*.
157. Mukaddes, N.M., *Otizm spektrum bozuklukları. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri*, 2014.
158. Myers, S. M., & Johnson, C. P. (2007). *Management of children with autism spectrum disorders. Pediatrics*, 120(5), 1162–1182.
159. Najjar, F., et al., *Pharmacogenetic study of serotonin transporter and 5HT2A genotypes in autism. Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2015. 25(6): p. 467-474.
160. Namerow, L.B., et al., *Use of citalopram in pervasive developmental disorders. Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 2003. 24(2): p. 104-108.
161. Network, S. I. G. (2007). *Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders: A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.
162. Nordahl CW, Scholz R, Yang X, et al: *Increased rate of amygdala growth in children aged 2 to 4 years with autism spectrum disorders. Arch Gen Psychiatry* 2015; 69:53–61
163. Nye, C. and A. Brice, *Combined vitamin B6-magnesium treatment in autism spectrum disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005(4).



164. O'Haire, M.E., *Animal-assisted intervention for autism spectrum disorder: A systematic literature review. Journal of autism and developmental disorders*, 2013. 43(7): p. 1606-1622.
165. O'Haire, M.E., et al., *Effects of classroom animal-assisted activities on social functioning in children with autism spectrum disorder. The journal of alternative and complementary medicine*, 2014. 20(3): p. 162-168.
166. Ona, H. N., Larsen, K., Nordheim, L. V., & Brurberg, K. G. (2020). *Effects of pivotal response treatment (PRT) for Children with autism spectrum disorders (ASD): A systematic review. Review Journal of Autism and Developmental Disorders*, 7(1), 78–90.
167. Oono, I. P., Honey, E. J., & McConachie, H. (2013). *Parent-mediated early intervention for young children with autism spectrum disorders (ASD). Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009774.pub2>
168. O'Reilly, C., J.D. Lewis, and M. Elsabbagh, *Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies. PLoS One*, 2017. 12(5): p. e0175870.
169. Orinstein, A. J., Helt, M., Troyb, E., Tyson, K. E., Barton, M. L., Eigsti, I.-M., ... Fein, D. A. (2014). *Intervention for optimal outcome in children and adolescents with a history of autism. Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 35(4), 247–256.
170. Otero, T. L., Schatz, R. B., Merrill, A. C., & Bellini, S. (2015). *Social skills training for youth with autism spectrum disorders: a follow-up. Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, 24(1), 99–115.
171. Owens, J.A., et al., *Use of pharmacotherapy for insomnia in child psychiatry practice: A national survey. Sleep medicine*, 2010. 11(7): p. 692-700.
172. Owen-Smith, A.A., et al., *Prevalence and predictors of complementary and alternative medicine use in a large insured sample of children with autism spectrum disorders. Research in autism spectrum disorders*, 2015. 17: p. 40- 51.
173. Owley, T., et al., *An open-label trial of escitalopram in pervasive developmental disorders. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2005. 44(4): p. 343-348.
174. Pedrini, M., et al., *Acute oxcarbazepine overdose in an autistic boy. British journal of clinical pharmacology*, 2009. 67(5): p. 579.
175. Peled, J., H. Cassuto, and I. Berger, *Processing speed as a marker to stimulant effect in clinical sample of children with high functioning autism spectrum disorder. Nordic journal of psychiatry*, 2020. 74(3): p. 163-167.
176. Pennesi, C.M. and L.C. Klein, *Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: based on parental report. Nutritional neuroscience*, 2012. 15(2): p. 85-91.
177. Perry, R., et al., *Long-term efficacy of haloperidol in autistic children: continuous versus discontinuous drug administration. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 1989. 28(1): p. 87-92.
178. Pickles, A., Le Couteur, A., Leadbitter, K., Salomone, E., Cole-Fletcher, R., Tobin, H., ... Byford, S. (2016). *Parent-mediated social communication therapy for young children with autism (PACT): long-term follow-up of a randomised controlled trial. The Lancet*, 388(10059), 2501–2509.
179. Piravej, K., et al., *Effects of Thai traditional massage on autistic children's behavior. The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2009. 15(12): p. 1355-1361.
180. Pisula, E., & Ziegart-Sadowska, K. (2015). *Broader autism phenotype in siblings of children with ASD—a review. International journal of molecular sciences*, 16(6), 13217-13258.
181. Posey, D.J., et al., *A naturalistic open-label study of mirtazapine in autistic and other pervasive developmental disorders. Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2001. 11(3): p. 267-277.



182. Posey, D.J., et al., *Open-label atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms associated with high-functioning pervasive developmental disorders. Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*, 2006. 16(5): p. 599-610.
183. Posey, D.J., et al., *Paroxetine in autism*. 1999.
184. Potter, L.A., et al., *A Randomized controlled trial of sertraline in young Children with autism spectrum disorder. Frontiers in psychiatry*, 2019. 10: p. 810.
185. Ramaswami, G. and D.H. Geschwind, *Genetics of autism spectrum disorder, in Handbook of clinical neurology*. 2018, Elsevier: p. 321-329.
186. Reddihough, D.S., et al., *Effect of fluoxetine on obsessive-compulsive behaviors in children and adolescents with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. Jama*, 2019. 322(16): p. 1561-1569.
187. Reichow, B. (2012). *Overview of Meta-Analyses on Early Intensive Behavioral Intervention for Young Children with Autism Spectrum Disorders. Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(4), 512–520. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1218-9>
188. Reichow, B., & Volkmar, F. R. (2010). *Social skills interventions for individuals with autism: Evaluation for evidence-based practices within a best evidence synthesis framework. Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40(2), 149–166.
189. Reichow, B., Steiner, A. M., & Volkmar, F. (2012). *Social skills groups for people aged 6 to 21 with autism spectrum disorders (ASD). Campbell Systematic Reviews*, 8(1), 1–76.
190. Robertson, M.A., et al., *Intestinal permeability and glucagon-like peptide-2 in children with autism: a controlled pilot study. Journal of autism and developmental disorders*, 2008. 38(6): p. 1066-1071.
191. Rogers, S. J., Estes, A., Lord, C., Vismara, L., Winter, J., Fitzpatrick, A., ... Dawson, G. (2012). *Effects of a Brief Early Start Denver Model (ESDM)–Based Parent Intervention on Toddlers at Risk for Autism Spectrum Disorders: A Randomized Controlled Trial. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(10), 1052–1065. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.08.003>
192. Rothärmel, M., et al., *Eleven years of clozapine experience in autism spectrum disorder: efficacy and tolerance. Journal of clinical psychopharmacology*, 2018. 38(6): p. 577-581.
193. Rynkiewicz, A., et al., *An investigation of the 'female camouflage effect' in autism using a computerized ADOS-2 and a test of sex/gender differences. Molecular autism*, 2016. 7(1): p. 10.
194. Samra, N., et al., *Epilepsy and EEG Findings in Children with Autism Spectrum Disorders. Autism Open Access*, 2017. 7(211): p. 2.
195. Sandin, S., et al., *Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. Molecular Psychiatry*, 2016. 21(5): p. 693.
196. Sandin, S., et al., *The Heritability of Autism Spectrum Disorder. JAMA*, 2017. 318(12): p. 1182-1184.
197. Scahill, L., et al., *A Prospective Open Trial of Guanfacine in Children with Pervasive Developmental Disorders. Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*, 2006. 16(5): p. 589-598.
198. Scahill, L., et al., *Brief Report: social disability in autism spectrum disorder: results from Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network trials. Journal of autism and developmental disorders*, 2013. 43(3): p. 739-746.
199. Scahill, L., et al., *Extended-release guanfacine for hyperactivity in children with autism spectrum disorder. American Journal of Psychiatry*, 2015. 172(12): p. 1197-1206.



200. Schechter, R. and J.K. Grether, *Continuing increases in autism reported to California's developmental services system: mercury in retrograde. Archives of general psychiatry*, 2008. 65(1): p. 19-24.
201. Schoen, S. A., Lane, S. J., Mailloux, Z., May-Benson, T., Parham, L. D., Smith Roley, S., & Schaaf, R. C. (2019). *A systematic review of ayres sensory integration intervention for children with autism. Autism Research*, 12(1), 6–19.
202. Schreibman, L., Dawson, G., Stahmer, A. C., Landa, R., Rogers, S. J., McGee, G. G., ... Bruinsma, Y. (2015). *Naturalistic developmental behavioral interventions: Empirically validated treatments for autism spectrum disorder. Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(8), 2411–2428.
203. Seda, Ö. and U. Aslı, *Otizm spektrum bozukluğu tedavisinde beslenme yaklaşımları. Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2017. 6(1): p. 179-194.
204. Siegel, M., et al., *Preliminary investigation of lithium for mood disorder symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder. Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2014. 24(7): p. 399-402.
205. Siemann, J.K.; Muller, C.L.; Forsberg, C.G.; Blakely, R.D.; Veenstra-VanderWeele, J.; Wallace, M.T. *An autism-associated serotonin transporter variant disrupts multisensory processing. Transl. Psychiatry* 2017, 7, e1067. [CrossRef] 57.
206. Silva, L.M., et al., *Qigong massage treatment for sensory and self-regulation problems in young children with autism: a randomized controlled trial. American Journal of Occupational Therapy*, 2009. 63(4): p. 423-432.
207. Smith, T., & Iadarola, S. (2015). *Evidence base update for autism spectrum disorder. Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 44(6), 897–922.
208. Spivak, B., et al., *Zuclopenthixol treatment of behavioral disturbances in mentally retarded children and adolescents: an open-label study. Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2001. 11(3): p. 279-284.
209. Stahl, S.M., *Antipsychotics and mood stabilizers: Stahl's essential psychopharmacology*. 2008: Cambridge University Press.
210. Stahl, S.M., *Prescriber's Guide Children and Adolescents: Stahl's Essential Psychopharmacology*. 2018: Cambridge University Press.
211. Steingard, R. and J. Biederman, *Lithium responsive manic-like symptoms in two individuals with autism and mental retardation. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 1987. 26(6): p. 932-935.
212. Steingard, R.J., et al., *Sertraline treatment of transition-associated anxiety and agitation in children with autistic disorder. Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 1997. 7(1): p. 9-15.
213. Stigler, K.A., et al., *Paliperidone for irritability in adolescents and young adults with autistic disorder. Psychopharmacology*, 2012. 223(2): p. 237-245.
214. Sturmey, P., *Secretin is an ineffective treatment for pervasive developmental disabilities: a review of 15 double-blind randomized controlled trials. Research in developmental disabilities*, 2005. 26(1): p. 87-97.
215. Sussman D, Leung RC, Vogan VM, et al: *The autism puzzle: diffuse but not pervasive neuroanatomical abnormalities in children with ASD. Neuroimage Clin* 2015; 8:170–179
216. Şenel, H.G., *Parents' views and experiences about complementary and alternative medicine treatments for their children with autistic spectrum disorder. Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2010. 40(4): p. 494-503.
217. Tammimies, K., et al., *Molecular diagnostic yield of chromosomal microarray analysis and whole-exome sequencing in children with autism spectrum disorder. Jama*, 2015. 314(9): p. 895-903.
218. Tick, B., et al., *Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2016. 57(5): p. 585-595.



219. Troyb, E., K. Knoch, and M. Barton, *Phenomenology of ASD: Definition, syndromes, and major features. The neuropsychology of autism*, 2011: p. 9-34.
220. Trzmiel, T., et al., *Equine assisted activities and therapies in children with autism spectrum disorder: A systematic review and a meta-analysis. Complementary therapies in medicine*, 2019. 42: p. 104-113.
221. Tuchman, R. (2013). *Autism and social cognition in epilepsy: implications for comprehensive epilepsy care. Current opinion in neurology*, 26(2), 214-218.
222. Turner AH, Greenspan KS, van Erp TGM: *Pallidum and lateral ventricle volume enlargement in autism spectrum disorder. Psychiatry Res* 2016; 252:40–45 van Engeland, H. and J.K. Buitelaar, *Autism spectrum disorders*. 2008.
223. Usta, M. B., & Yazıcı, D. N. (2020). *Otizm Spektrum Bozukluğunda Eğitsel Modellerin Gözden Geçirilmesi. Turk J Child Adolesc Ment Health*, 27(3), 134–139.
224. Van Rooij, D., et al., *Cortical and subcortical brain morphometry differences between patients with autism spectrum disorder and healthy individuals across the lifespan: results from the ENIGMA ASD Working Group. American Journal of Psychiatry*, 2018. 175(4): p. 359-369.
225. Veale, T.K., *Auditory integration training: The use of a new listening treatment within our profession. American Journal of Speech-Language Pathology*, 1994. 3(2): p. 12-15.
226. Virués-Ortega, J., Arnold-Saritepe, A., Hird, C., & Phillips, K. (2017). *The TEACCH program for people with autism: Elements, outcomes, and comparison with competing models. In Handbook of treatments for autism spectrum disorder (pp. 427–436). Springer*.
227. Volkmar, F., Siegel, M., Woodbury-Smith, M., King, B., McCracken, J., & State, M. (2014). *Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(2), 237–257. <https://doi.org/10.1016/J.JAAC.2013.10.013>
228. Volkmar, F.R., et al., *Handbook of autism and pervasive developmental disorders, diagnosis, development, neurobiology, and behavior*. 2005: John Wiley & Sons.
229. Waegemans, T., et al., *Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis. Dementia and geriatric cognitive disorders*, 2002. 13(4): p. 217-224.
230. Walkup, J., *Practice parameter on the use of psychotropic medication in children and adolescents. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2009. 48(9): p. 961-973.
231. Wang, X., et al., *Maternal folic acid supplementation during pregnancy improves neurobehavioral development in rat offspring. Molecular Neurobiology*, 2018. 55(3): p. 2676-2684.
232. Warren, Z., Veenstra-VanderWeele, J., Stone, W., Bruzek, J. L., Nahmias, A. S., Foss-Feig, J. H., ... Glasser, A. M. (2011). *Therapies for children with autism spectrum disorders*.
233. Weichselbaum, E., *Potential benefits of probiotics—main findings of an in-depth review. British journal of community nursing*, 2010. 15(3): p. 110-114.
234. Weitlauf, A. S., McPheeters, M. L., Peters, B., Sathe, N., Travis, R., Aiello, R., ... Jerome, R. (2014). *Therapies for children with autism spectrum disorder*.
235. Wodka, E. L., Mathy, P., & Kalb, L. (2013). *Predictors of phrase and fluent speech in children with autism and severe language delay. Pediatrics*, 131(4), e1128–e1134.
236. Wong, V.C.-N. and J.-G. Sun, *Randomized controlled trial of acupuncture versus sham acupuncture in autism spectrum disorder. The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2010. 16(5): p. 545-553.



237. Yang, C.J.; Tan, H.P.; Du, Y.J. *The developmental disruptions of serotonin signaling may involved in autism during early brain development. Neuroscience* 2014, 267, 1–10. [CrossRef]
238. Yazici, D., Akgül, E., & Akman, B. (2015). *A comparative examination of the family-based early intervention programs developed in Turkey and in the USA in the last decade. Procedia-Social and Behavioral Sciences*, 174, 658–666.
239. Yoon, Y., et al., *Weight gain effects of second-generation antipsychotic treatment in autism spectrum disorder. Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2016. 26(9): p. 822-827.
240. Yuen, R.K., et al., *Whole genome sequencing resource identifies 18 new candidate genes for autism spectrum disorder. Nature neuroscience*, 2017. 20(4): p. 602-611.
241. Zablotsky, B., et al., *Estimated prevalence of autism and other developmental disabilities following questionnaire changes in the 2014 National Health Interview Survey. 2015.*
242. Zhou, M.S., et al., *Meta-analysis: pharmacologic treatment of restricted and repetitive behaviors in autism spectrum disorders. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2020.
243. Zielinski BA, Prigge MBD, Nielsen JA, et al: *Longitudinal changes in cortical thickness in autism and typical development. Brain* 2014; 137: 1799–1812