

# BİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNDE DEĞERLENDİRİLEN YAYGIN GELİŞİMSEL BOZUKLUK OLGULARININ KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Zeynep GÖKER \*, Esra GÜNEY \*, Gülser DİNÇ \*, Özlem HEKİM \*, Özden ÜNERİ \*\*

**Amaç:** Bu çalışmada DSM-IV-TR'ye göre "Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (YGB)" başlığı altında yer alan bozukluklardan herhangi biri ile tanılanan olguların incelenmesi, klinik ve sosyodemografik özelliklerinin saptanması ve alt tiplere göre karşılaştırılması hedeflenmiştir. **Yöntem:** Kliniğimize 15 Mayıs 2012-15 Mayıs 2013 tarihleri arasında başvuran olguların kayıtları taranarak, YGB olgularının demografik ve klinik özellikleri değerlendirilmiş, istatistiksel analiz için SPSS 17.0 programı kullanılmıştır. **Sonuçlar:** Toplam 25.013 başvurudan 298'inin (%1,2) YGB spektrumunda olduğu saptanmıştır. Olguların yaş ortalamasının 8,7±3,9 yaş, %79,5'inin (n=237) erkek cinsiyette olduğu ve %77,2'sinin Ankara ilinde yaşadığı bulunmuştur. Olguların %63'üne (n=188) otizm, %31,2'sinin (n=93) Başka Türü Adlandırılmayan (BTA)-YGB, %5'inin (n=15) Rett Sendromu ve %0,7'sinin (n=2) Asperger Sendromu tanısı konulduğu belirlenmiştir. Örneklemin %50,3'ünde (n=150) tabloya eşlik eden en az bir psikiyatrik bozukluk saptanmıştır. Kız çocuklarında ağır mental retardasyon (%11,5, n=11) ve epilepsi (%14,8, n=9) varlığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde erkeklerden daha fazla bulunmuştur (p=0,018, p=0,008 sırasıyla). Olguların %27,9'una (n=83) en az bir ve/veya daha fazla ilaç tedavisi uygulandığı, en sık olarak %61,4 (n=51) ile risperidon önerildiği, psikiyatrik komorbidite varlığının ilaç tedavisini öngördüğü belirlenmiştir (p=0,017). **Tartışma:** YGB spektrumunda en sık görülen bozukluk otizm olup kız cinsiyetinde epilepsinin tabloya eşlik etmesi dikkati çekmiştir. Yaklaşık her iki olgudan birinde eşlik eden bir başka psikiyatrik bozukluk varlığı aynı zamanda ilaç tedavisini de öngörmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Otizm, komorbidite, epilepsi, yaygın gelişimsel bozukluk.

## SUMMARY: THE CLINICAL AND DEMOGRAPHIC FEATURES OF CASES WITH PERVASIVE DEVELOPMENTAL DISORDER EVALUATED IN A TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

**Objective:** This study aimed to assess cases diagnosed with any disorder that would be included within the broad title pervasive developmental disorders (PDD) according to DSM-IV-TR classification, to determine the cases' clinical and sociodemographic features and to compare the subtypes. **Method:** The medical records of the cases that had applied to our unit between the dates May 15, 2012 and May 15, 2013 were screened. Demographic and clinical features of cases with PDD were assessed and SPSS 17.0 program was used for statistical analysis. **Results:** Out of a total 25,013 applicants, 298 (1.2%) met the criteria for PDD spectrum. Mean age of the cases was 8.7±3.9 years; 79.5% were boys (n=237) and 77.2% were a resident in Ankara province at the time of the study. Sixty-three percent of the cases (n=188) were diagnosed with autistic disorder while 31.2% (n=93), 5% (n=15), and 0.7% (n=2) were diagnosed with PDD-not otherwise specified (PDD-NOS), Rett Syndrome, and Asperger Syndrome, respectively. At least one comorbid psychiatric disorder was found in 50.3% of the sample (n=150). For girls, presence of comorbid severe mental retardation (11.5%, n=11) and epilepsy (14.8%, n=9) were found to be significantly more frequent than boys (p=0.018, p=0.008, respectively). It was found that 27.9% of the cases (n=83) had been using at least one and/or more medication with the most commonly recommended drug being risperidone by 61.4% (n=51) and that the presence of a psychiatric comorbidity was a predictor of psychotropic medication use (p=0.017). **Discussion:** The most frequently encountered disorder within PDD was autism and the finding regarding epilepsy comorbidity in the clinical picture for female gender was noticed. The presence of any other comorbid psychiatric disorder that was observed for approximately every other case was a predictor of psychotropic medication use at the same time.

**Key Words:** Autism, comorbidity, epilepsy, pervasive developmental disorder.

## GİRİŞ

"Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (YGB)" çocukta kendisini bozulmuş iletişim ve kısıtlı, tekrarlayıcı, basmakalıp davranışlarla gösteren, bir grup hastalıktır. DSM-IV-TR'de YGB başlığı altında Otistik bozukluk, Asperger sendromu, Rett

sendromu, Çocukluğun dezentegratif bozukluğu ve Başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk (BTA-YGB) bulunur (APA 2007). YGB spektrumundaki bozuklukların erken dönemde saptanması, müdahalenin erken dönemde yapılmasına (ve böylece elde edilecek sonuçlarda iyileşmeye) yol açar (Robins ve ark. 2001). Gelişim basamaklarındaki gerilikler, tüm çocuklarda gözlenen, fark edilen ve anne-babayı çare arayışına yönelten başlıca unsurdur. İletişim ve sosyal etkileşimde, dil gelişimindeki

\* Uzm. Dr., Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Psikiyatri Bölümü, Ankara.

\*\* Doç. Dr., Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Psikiyatri Bölümü, Ankara.

gerilik 15 ila 22. aylarda anne-babaların dikkatini çekmeye başlar, bu nedenlerle bir uzman tarafından görülmesi ise 20 ila 27. ayları bulur (Robins ve ark. 2001). Tabloya eşlik eden tıbbi ya da psikiyatrik diğer durumların varlığı bu spektrumdaki bozukluklara sahip çocuk ya da ergenlerin klinik özelliklerini etkileyebilir. Bu çalışmada bir eğitim araştırma hastanesinin çocuk-ergen psikiyatrisi polikliniklerine başvurmuş ve DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre YGB tanısı konulmuş olguların geriye dönük, kesitsel bir değerlendirmesi yapılarak, elde edilen klinik ve sosyodemografik özelliklerin saptanması, tıbbi ve psikiyatrik diğer bozukluklarla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesine 15 Mayıs 2012-15 Mayıs 2013 tarihleri arasındaki 1 yıllık süre içinde başvurmuş olguların kayıtları taranarak, YGB spektrumundaki olguların demografik ve klinik özellikleri, eşlik eden diğer psikiyatrik ve fiziksel bozuklukların varlığı değerlendirilmiştir. DSM-IV-TR ölçütleri esas alınarak yapılan klinik değerlendirme ve WISC-R ya da Stanford Binet psikometrik testleri sonucunda konulan "Mental retardasyon (MR)" tanısı dört başlıkta toplanmıştır; sınır bilişsel yeterlilik (IQ:70-79), hafif-MR (IQ:50-69), orta-MR (IQ:35-49) ve ağır-MR (IQ: <35). Kesitimizdeki olguların epilepsi tanısı hastanemizin çocuk nörolojisi poliklinik ya da servisinde görevli nörolog hekimler tarafından klinik değerlendirme ve EEG yöntemi ile konulmuş, Rett sendromu tanısı klinik değerlendirme ve methyl-CpG-bağlayıcı protein-2'yi (MECP2) kodlayan gen mutasyon analizleri kullanılarak ve Frajil X sendromu tanısı yine buna benzer süreçler sonrasında saptanmıştır. Veriler SPSS 17.0 istatistiksel analiz programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin analizinde Chi-square ve Fisher's exact testleri kullanılmış,  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

### Sosyodemografik özellikler ve YGB dağılımı

Bir yıllık sürede bölümümüze yapılmış toplam 25,013 başvurudan 298 çocuk ve ergenin YGB spektrumundaki bir tanıyı karşıladığı saptanmıştır (11,9/1000 ya da %1,2). Örneklem yaş ortalaması  $8,7 \pm 3,9$  (2,5-19 yaş) iken, %79,5 (n=237)'inin erkek cinsiyette olduğu ve %77,2'sinin (n=230) Ankara ili sınırları içerisinde yaşadığı bulunmuştur. Olguların sosyodemografik özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir.

DSM-IV-TR tanı ölçütleri esas alınarak yapılan klinik değerlendirme sonucunda olguların %63'ünün (n=188) otistik bozukluk (erkek:kız oranı 5:1); %31,2'sinin (n=93) BTA-YGB (erkek:kız oranı yaklaşık 2:1); %5'inin (n=15) Rett Sendromu (erkek:kız oranı 1:14) ve %0,7'sinin (n=2) Asperger Sendromu (erkek:kız oranı 1:1) tanı ölçütlerini karşıladığı saptanmıştır. Kesitimizdeki otistik bozukluk varlığı dağılımı cinsiyetlere göre farklılık göstermemiştir (kızların %52,5 (n=32)'inde, erkeklerin %65,8'inde (n=156);  $p=0.054$ ). BTA-YGB tanısı açısından da cinsiyet dağılımının benzer özellikler gösterdiği görülmüştür (kızların %23'ünde (n=14), erkeklerin %33,3'ünde (n=79) BTA-YGB,  $p=0,119$ ) (bakınız tablo 2). Rett sendromunu açısından değerlendirme yapıldığında ise, beklenen şekilde, hastalığın kız cinsiyetteki çocuklarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0.0001$ ) (bakınız tablo 2).

Geriye dönük yapılan bu bir yıllık tarama süresi içinde örneklemimizdeki olguların %12,4'üne (n=37) YGB tanısının ilk kez konulduğu saptanmıştır. Bu grubun yaş ortalaması  $3,5 \pm 1,0$  (2,5-5 yaş) ve %86,5'inin (n=32) erkek cinsiyette olduğu belirlenmiştir. Örneklem %56,8'ini (n=21) BTA-YGB, %40,5'ini (n=15) otistik bozukluk ve %2,7'sini (n=1) Rett sendromu tanılarının oluşturduğu saptanmıştır. BTA-YGB ve otistik bozukluk tanılarının cinsiyete göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermediği (sırasıyla

**Tablo 1:** YGB tanısı konulan (n=298) çocuk ve ergenlerin demografik özellikleri

	<b>Aritmetik ortalama (X)</b>	<b>Standart sapma (SS)</b>
<b>Yaş (toplam)</b>	8.7	3.9
Yaş (kız)	8.8	3.6
Yaş (erkek)	8.7	4.0
<b>Cinsiyet</b>	<b>n (sıklık)</b>	<b>% (yüzde)</b>
Kız	61	20.5
Erkek	237	79.5
<b>Yaşadığı bölge</b>	<b>n (sıklık)</b>	<b>% (yüzde)</b>
Ankara ili	230	77.2
İç Anadolu Bölgesi	36	12.1
Karadeniz Bölgesi	11	3.7
Doğu Anadolu Bölgesi	8	2.7
Ege Bölgesi	4	1.3
Yurt dışı	4	1.3
Güneydoğu Bölgesi	1	0.3
Akdeniz Bölgesi	1	0.3

p=0.979; p=0.416) ve Rett sendromunun kız çocuklarında daha sık görüldüğü bu kesit için de saptanmıştır (p=0.010) (bakınız tablo 2).

#### **Eşlik eden tıbbi bozuklukların dağılımı**

Olguların mevcut tıbbi durumları araştırıldığında, %85,2'sinde (n=254) herhangi bir bozukluk olmadığı saptanmıştır. YGB'ye tıbbi bir bozukluk varlığının eşlik ettiği toplam 44 olguda en sık bulunan tıbbi bozukluğun epilepsi (n=21) olduğu görülmüştür (21/44=%47,7; tüm örneklem %7'si). Serebral palsi varlığı olguların 7'sinde saptanmıştır (7/44=%15,9; tüm örneklem %2,3'ü). Vitamin B12 eksikliği olguların 6'sında (6/44=%13,6; tüm örneklem %2'si) ve Frajil X sendromu varlığı ise olguların 4'ünde (4/44=%9,1; tüm örneklem %1,3'ü) saptanmıştır (bakınız tablo 2). Epilepsi varlığının YGB tanıları arasındaki dağılımı incelendiğinde 4 olgunun Rett sendromu tanılı olup (4/21=%19,0); epilepsi varlığının Rett sendromu tanısı ile iliş-

kili olduğu bulunmuştur (p=0.015\*:Fisher exact test). Epilepsi varlığının cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde ise kız çocuklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla bulunduğu (p=0.008) belirlenmiştir. Rett Sendromu varlığı kontrol edilerek yapılan analizde ise epilepsinin cinsiyetlere göre dağılımı açısından fark olmadığı bulunmuştur (p=0.143). Diğer bozukluklarla birlikte olguların tıbbi durumları tablo 2'de gösterilmiştir.

#### **Eşlik eden psikiyatrik bozuklukların dağılımı ve psikotrop ilaç kullanımı**

Olguların DSM-IV tanı ölçütleri esas alınarak komorbid psikiyatrik bozukluk açısından yapılan değerlendirmesinde, en sık hafif mental retardasyon (MR) varlığı (%42,0, n=63) saptanmış olup, eşlik eden diğer tanıları orta MR (%38,7, n=58), ağır MR (%10,7, n=16) ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) (%6, n=9)'dir. Bunlardan ağır MR dışında (kızlarda anlamlı

Tablo 2: YGB spektrumundaki bozuklukların klinik özelliklerinin cinsiyete göre dağılımı

YGB spektrumundaki tanılar	Kız (n=61) n (%)	Erkek (n=237) n (%)	Toplam (n=298) n (%)	X <sup>2</sup>	p
Otistik Bozukluk	32 (52.5)	156 (65.8)	188 (63.1)	3.721	0.054
BTA-YGB	14 (23.0)	79 (33.3)	93 (31.2)	2.436	0.119
Rett sendromu	14 (23.0)	1 (0.4)	15 (5.0)	51.511	<b>0.000*#</b>
Asperger sendromu	1 (1.6)	1 (0.4)	2 (0.7)	1.079	0.299
<b>Eşlik eden tıbbi tanılar</b>					
Yok	48 (78.7)	206 (86.9)	254 (85.2)	2.612	0.106
Epilepsi	9 (14.8)	12 (5.1)	21 (7.0)	6.955	<b>0.008#</b>
Serebral palsy	2 (3.3)	5 (2.1)	7 (2.3)	0.289	0.635*
VitB12 eksikliği	1 (1.6)	5 (2.1)	6 (2.0)	0.054	0.644*
Frajil X sendromu	0 (0.0)	4 (1.7)	4 (1.3)	1.044	0.585*
Hipotiroidi	0 (0.0)	3 (1.3)	3 (1.0)	0.780	0.502*
Williams sendromu	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	3.898	<b>0.048#</b>
Diğer	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.7)	0.518	0.632*
<b>Eşlik eden psikiyatrik komorbidite</b>					
Yok ve normal zeka düzeyi	34 (55.7)	114 (48.1)	148 (49.7)	1.132	0.287
Hafif MR (IQ: 50-69)	8 (13.1)	55 (23.2)	63 (21.1)	2.964	0.085
Orta MR (IQ: 35-49)	11 (18.0)	47 (19.8)	58 (19.5)	0.100	0.752
Ağır MR (IQ: <35)	7 (11.5)	9 (3.8)	16 (5.4)	5.629	<b>0.018#</b>
Sınır zeka düzeyi (IQ: 70-79)	0 (0.0)	3 (1.3)	3 (1.0)	0.780	0.502*
DEHB	1 (1.6)	8 (3.4)	9 (3.0)	0.499	0.692*
BTA-anksiyete bozukluğu	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (1.3)	0.258	0.795*
<b>Önerilen psikotrop ajan dağılımı</b>					
Yok	47 (77.0)	168 (70.9)	215 (72.1)	0.917	0.338
Risperidon monoterapisi	7 (11.5)	44 (18.6)	51 (17.1)	1.719	0.190
Aripipirazol monoterapisi	4 (6.6)	16 (6.8)	20 (6.7)	0.003	0.610*
Metilfenidat monoterapisi	0 (0.0)	3 (1.3)	3 (1.0)	0.780	0.502*
Ketiapin monoterapisi	0 (0.0)	3 (1.3)	2 (0.7)	0.780	0.502*
Metilfenidat + fluoksetin	0 (0.0)	3 (1.3)	2 (0.7)	0.780	0.502*
Metilfenidat + risperidon	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	0.258	0.795*
Ziprasidon + klorpromazin	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	3.898	0.205*
Risperidon + aripipirazol	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	3.898	0.205*
Haloperidol monoterapisi	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	3.898	<b>0.048#</b>
Fluoksetin monoterapisi	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	0.258	0.795*
<b>İlk tanı YGB'de tanı dağılımı</b>					
BTA-YGB	2 (40.0)	19 (59.4)	21 (56.8)	0.661	0.416
Otistik bozukluk	2 (40.0)	13 (40.6)	15 (40.5)	0.001	0.979
Rett sendromu	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	6.578	<b>0.010#</b>
<b>İlk tanı YGB'de psikiyatrik komorbidite</b>					
Yok	4 (80.0)	25 (78.1)	29 (78.4)	0.009	0.925*
Ağır MR	1 (20.0)	3 (9.4)	4 (10.8)	0.506	0.456*
Hafif MR	0 (0.0)	3 (9.4)	3 (8.1)	0.510	0.638*
Orta MR	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.7)	0.161	0.865*
<b>İlk tanı YGB'de eşlik eden tıbbi durumlar</b>					
Yok	5 (100.0)	27 (84.4)	32 (86.5)	0.903	0.462*
Epilepsi	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (5.4)	0.330	0.745*
Serebral palsy	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.7)	0.161	0.865*
Frajil X	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.7)	0.161	0.865*
Diğer	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (2.7)	0.161	0.865*

BTA-YGB: Başka türlü adlandırılmayan. YGB: Yaygın gelişimsel bozukluk. MR: Mental retardasyon. DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. \*:Fisher's exact test. #: p<0.05

olarak daha yüksek;  $p=0.018$ ) dağılımlarının cinsiyetlere göre farklılık içermediği saptanmıştır (bakınız tablo 2). Kız çocuklarında baskın bulunan Rett sendromu dışlanarak yapılan analizde ise, ağır MR'nin cinsiyetlere göre dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı bulunmuştur ( $p=0.572$ ). Önerilen psikotropik ajanların dağılımına bakıldığında ise, YGB tanılı olguların %27,9'una ( $n=83$ ) en az bir ve/veya daha fazla psikotropik ajan verildiği saptanmıştır. En sık uygulanan ilaçlar risperidon (%61,4,  $n=51$ ) ve aripiprazol'dür (%21,4,  $n=20$ ) (bakınız tablo 2). Psikotrop ilaç kullanımını ile komorbid psikiyatrik hastalık, cinsiyet ve epilepsi arasındaki ilişkisi araştırıldığında komorbid psikiyatrik hastalık varlığının ilaç tedavisini belirlediği saptanmıştır ( $p=0.017$ ). Ek tanısı olmayan olguların %38,6'sına ( $n=32$ ) psikotrop kullanımı önerilirken, ek tanısı olanların %61,4'üne ( $n=51$ ) psikotrop kullanımı önerildiği görülmüştür. Örneklemimizde cinsiyet ve epilepsi varlığının ise psikotrop ilaç kullanımını etkilemediği belirlenmiştir (sırasıyla  $p=0.338$ ;  $p=0.561$ ; bakınız tablo 3).

YGB'nin aslında 6-7/1.000 oranlarından daha yüksek sıklıkta bulunduğu ilişkin raporlar giderek artmaktadır (Levy ve ark. 2009; Giarelli E ve ark. 2010). Mattila ve arkadaşlarının (2011) DSM-IV TR ölçütlerini kullanarak yaptıkları bir epidemiyolojik çalışmada, YGB sıklığı 8,4/1.000 olarak rapor edilmiştir. Amerika'da toplam 14 eyalette yapılan "Otizm ve Gelişimsel Bozukluklar Sürveysans" çalışmasında (Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators 2012) toplam 644.883 çocuğa ait kayıtların değerlendirilmesi sonucunda 6.577 çocuğun DSM-IV-TR'a göre YGB spektrumundaki bir tanıyı karşıladığı bulunmuştur (11,3/1.000 ya da %1,0). Bizim kesitimimizdeki 11,9/1.000 sıklık oranı YGB prevalansında artış olduğu yönündeki yayınları destekler nitelikte olup bunu tıbbi değerlendirmelerdeki ilerlemelere ve YGB ile ilgili toplumsal farkındalığın artmış olmasına bağlayabiliriz.

YGB spektrumunda en sık olarak rapor edilen bozukluk çalışmaların kesitlerine ve örneklem büyüklüğüne bağlı olarak değişiklik göstermek-

**Tablo 3:** Tablo 3. Psikotrop ilaç kullanımını cinsiyet, epilepsi ve komorbid psikiyatrik bozukluk ile ilişkisi

	Psikotrop yok (n=215) n (%)	Psikotrop var (n=83) n (%)	X <sup>2</sup>	p
Kız cinsiyet (n=61)	47 (77.0)	14 (23.0)	0.917	0.338
Erkek cinsiyet (n=237)	168 (70.9)	69 (29.1)		
Epilepsi varlığı (n=21)	14 (66.7)	7 (33.3)	0.338	0.561
Psikiyatrik komorbidite var (n=150)	99 (46.0)	51 (61.4)	5.680	<b>0.017</b>

## TARTIŞMA

Literatürde bildirilen YGB prevalans oranları değişik sıklıklarda olup bir yıllık kesitsel örneklemimizde YGB prevalansı 11,9/1.000 (ya da %1,2) olarak saptanmıştır. Bir çalışmada Fombonne (2009), 1966 yılından 2006 yılına kadar olan sürede YGB ile ilişkili yapılmış toplam 43 prevalans çalışmasını gözden geçirmiş ve örneklem büyüklüğü ile negatif korele olarak YGB prevalansının 0,07/1,000 ila 7,2/1.000 aralığında bulunduğunu rapor etmiştir. Bununla birlikte

tedir (Fombonne 2009). Simonoff ve arkadaşları (2008), toplum-temelli bir örneklemde tanısı DSM-IV tanı ölçütlerine göre konulmuş olan YGB spektrumundaki bozukluklardan en sık olarak otistik bozukluk varlığını (%51,2) rapor etmişlerdir. Bizim kesitimizde otistik bozukluk YGB örneklemimizin %63,1'ini oluşturmaktaydı. Buna karşılık Baird ve arkadaşları (2006) ile Mattila ve arkadaşları (2011)'nin bildirdikleri oranlar otistik bozukluk için kabaca tüm örneklem %40'ına karşılık gelmekte olup, her iki çalışmada da başka türlü adlandırılmayan (BTA) YGB

bozukluğu tanısının daha sık olduğu (yaklaşık %58) göze çarpmaktadır. Çalışmalarda kullanılan ölçütler aynı DSM-IV tanı ölçütleri olmasına karşın Otistik bozukluk ile BTA-YGB tanılarının oranlarındaki farklılıklar, örneklemelerin oluşturulmasındaki farklılıklardan (toplum-temelli, klinik-temelli, izlem çalışmasına ait kesitsel örneklemeler gibi) kaynaklanıyor olabilir. Bunun en açık bir örneği Amerika’da yapılmış izlem çalışmasında (Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators 2012) ortaya çıkmış olup, toplam 14 eyalette yapılan izlem çalışmasının sonucunda YGB spektrumundaki her beş olgudan birinin YGB alt-tip tanısının izlem süresince değiştiği saptanmıştır.

Cinsiyete göre YGB’li olguları değerlendirdiğimizde ise kesitimizdeki olguların çoğunluğunu erkek cinsiyetinin (%79,5) oluşturduğu saptanmıştır. YGB’nin erkek cinsiyetindeki sıklığının kız cinsiyetinden yüksek olduğu literatürde daha önce bildirilmiştir (Volkmar ve ark. 2012, McParthland ve ark. 2012, Giarelli ve ark. 2010, Ünal ve ark. 2009, Fombonne 2009, Simonoff ve ark. 2008). Giarelli ve arkadaşları (2010) erkek cinsiyet oranını %81, Ünal ve arkadaşları (2009) %74,1 olarak rapor etmişlerdir. Bozukluğun cinsiyetteki dağılımını “erkek:kız oranı” şeklinde belirtirsek, kesitimizde otistik bozukluk için “erkek:kız oranı” 5:1 olarak bulunmuştur. Bu oran çeşitli çalışmalarda 2-7:1 oranlarında bildirilmiştir (otistik bozukluk için “erkek:kız oranı” 2:1 (Mattila ve ark. 2011); 3-4:1 (McParthland ve ark. 2012); 3,5:1 (Ünal ve ark. 2009); 4:1 (Giarelli E ve ark. 2010); 4,2:1 (Fombonne 2009) ve 7:1 (Simonoff ve ark. 2008)). Otistik bozukluğun erkek cinsiyetinde baskın bulunuşunu açıklamaya yönelik X kromozomunun koruyuculuğu (Skuse 2000), Y kromozomunun olası etkisi (Margari ve ark. 2014), nöroendokrin mekanizmalar –testosteronun bağlandığı androjen reseptörlerinin beyin sapındaki nöronlar üzerine etkisi (Pfaff ve ark. 2011)- gibi pek çok hipotez bulunmasına karşın açık ve net bir cevap henüz bulunamamıştır.

YGB spektrumundaki olguların klinik tablolarına çok çeşitli tıbbi durumlar eşlik edebilmektedir. Bunlardan biri olan epilepsinin populasyondaki genel sıklığı %2-3 oranlarında iken, otistik çocuklardaki prevalansı yaklaşık %30 oranlarında bildirilmektedir (Tuchman ve Rapin 2002; Francis ve ark. 2013). Birleşik Krallığa ait YGB spektrum bozukluğu sürveyans çalışmasında YGB’li olguların %24’ünde epilepsinin bulunduğu rapor edilmiştir (National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health, UK, 2011). Yine Ünal ve arkadaşları (2009) çalışmalarında YGB’li çocukların %27,2’sinde epilepsiyi düşündürebilecek EEG anormalliklerinin varlığını rapor etmişlerdir. Viscidi ve arkadaşları (2013) 2-17 yaşlarındaki 5.815 YGB’li olgunun %12,5’inde epilepsi varlığını rapor etmişlerdir. Epilepsi varlığı bizim kesitimizdeki YGB’li olguların yalnızca %7’sinde mevcuttu. Yayınlarda oranlar değişmekle birlikte bildirilen ortak kanaat epilepsi ile YGB arasındaki ilişkinin tartışmalı olduğu şeklindedir. Çalışmalarda örneklemelerin seçilme şekilleri sonuçlar üzerine etkili olabilir. Kesitimizde epilepsinin otistik kız çocuklarındaki varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulguya benzer şekilde Giarelli ve arkadaşlarının (2010) çalışmasında da kızlarda epilepsi varlığının daha fazla saptandığı bildirilmektedir. Bununla birlikte, Rett Sendromunu dışlayarak yaptığımız analizde, epilepsi varlığının kız ve erkek cinsiyetlerde benzer bulunması, YGB’li olgularda ileride yapılacak çalışmalarda Rett Sendromu ile epilepsi arasındaki olası bağlantının dikkate alınmasının yararlı olacağını düşündürmektedir.

YGB’de bildirilen bir diğer tıbbi bozukluk serebral palsi olup, kesitimizde YGB’li olguların %2,3’ünde serebral palsi varlığı saptanmıştır. Birleşik Krallığa ait sürveyans çalışmasında YGB’li olguların %5’inde tabloya eşlik eden serebral palsi varlığı bildirilmiştir (National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health, UK, 2011). Christensen ve ark. (2014) serebral palsili çocuklarda YGB spektrumundaki

herhangi bir bozukluğun varlığını araştırdıkları bir çalışmada %6,9 oranında YGB sıklığı rapor etmişler ve özellikle non-spastik serebral palsili olgularda yüksek YGB sıklığının ileri düzeyde araştırılmasının önemine vurgu yapmışlardır. Zwaigenbaum (2014) YGB ile serebral palsi arasındaki ilişkinin her iki hastalığın da gelişiminde rol oynadığı öne sürülen çok sayıda ve çok çeşitli unsurların (genetik, çevresel) birbiriyle benzer olmasından kaynaklanabileceğini ya da aslında sadece her ikisinde de temel unsur olan değişkenin aslında "mental retardasyon varlığı" olduğunu, bunun ileri çalışmalarla açıklanmasının gerekliliğini vurgulamıştır.

YGB spektrumundaki çocuklarda Frajil X sendromunun varlığı bir diğer dikkat çeken unsurdur. Çalışmamızda YGB'li olguların %1,3'ünde Frajil X sendromu varlığı saptanmıştır. Winarni ve arkadaşları (2013), DSM-IV-TR ölçütleri esas alarak YGB tanısı konulmuş, yaşları 3-17 arasında olan toplam 65 olgunun (57 erkek, 8 kız) 3'ünde (%4,6) Frajil X sendromu varlığını rapor etmişlerdir. Klusek ve arkadaşları (2014) Frajil X sendromu bozukluğu bulunan çocuklarda YGB spektrumundaki herhangi bir bozukluğun eş-zamanlı varlığını araştırdıkları çalışmada YGB sıklığını her iki cinsiyette de %25 oranında bildirilmişler ve Frajil X sendromlu olgularda YGB tanısının atlanabileceği vurgusunu yapmışlardır. YGB'nin etiyojisini aydınlatmaya yönelik yapılan çok çeşitli genetik çalışmalarda YGB ile ilişkili olduğu gösterilmiş bazı genlerin "frajil-X mental retardasyonla-ilişkili proteinler" ile fonksiyonel bir ilişki içinde olduğunun 224 vurgusu yapılmış ve ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (Talkowski ve ark. 2014).

YGB spektrumundaki olgularda kliniğe eşlik eden bir mental retardasyonun varlığı iyi bilinen bir konu olmakla birlikte görülme sıklığı ile ilgili bildirilen oranlar literatürde farklılık göstermektedir. Bizim kesitimizde olguların %46'sında mental retardasyon (IQ düzeyi 69 ve altında) varlığı saptanmış ve bunun büyük kısmının hafif düzeyde metal retarde olgulardan (IQ:50-

69, %21,1) oluştuğu görülmüştür. Hedvall ve arkadaşları (2014) okul öncesi yaş grubundaki toplam 208 YGB tanılı çocuğu 2 yıl süreyle takip etmişler ve yaklaşık %50'sinde mental retardasyon bulunduğunu, bunun büyük kısmının ağır MR'li olgulardan oluştuğunu rapor etmişlerdir. Mattila ve arkadaşları (2011) YGB tanılı çocukların %49'unda aynı zamanda mental retardasyonun bulunduğu (IQ düzeyi 69 ve altında olanlar) bunun büyük kısmını ise orta düzeyde mental retardasyonlu olgularının oluşturduğunu (IQ:35-49, %19,1) rapor etmişlerdir. Amerika'da yapılan sürvey çalışmasında YGB'li olguların %38'inde mental retardasyon (IQ:70 ve altında olanlar) bulunduğu rapor edilmiştir (Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention, 2012). YGB'de mental retardasyon varlığını açıklamaya yönelik pek çok unsur (çevresel, fenotipik, sosyoekonomik) bugüne kadar tartışılmış olup, mental retardasyonun alt-tiplerinin (hafif, orta ya da ağır) dağılımları çalışmadan çalışmaya farklılık arz etmektedir. Önemli olan YGB'li çocuklara uygulanacak özel eğitim programlarında mental retardasyonun varlığının göz önünde bulundurulması ve çocuğun mental yetenekleriyle uyumlu eğitim programının hazırlanmasıdır (Hedvall ve ark. 2014).

YGB spektrumundaki tanılara eşlik eden dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), anksiyete bozuklukları gibi diğer psikiyatrik bozuklukların dağılımı incelendiğinde farklı çalışmalarda farklı oranların rapor edildiği görülmektedir (Hanson ve ark. 2013; National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, UK, 2011; Simonoff ve ark. 2008; Montes ve Halterman 2007). Hanson ve arkadaşları (2013) DSM-IV-TR tanı ölçütlerini esas alarak yaptıkları bir çalışmada 1.838 YGB tanılı çocuğenin %2'sinde eş-zamanlı DEHB'nin varlığını rapor etmişlerdir. Bizim kesitimizde YGB'li olguların %3'ünde DEHB saptanmıştır. YGB'de eş-zamanlı DEHB varlığını %28,2 (Simonoff ve ark. 2008); %45 (National Collaborating Centre

for Women's and Children's Health, UK, 2011) ve %49,3 (Montes ve Halterman 2007) gibi yüksek oranlarda bildiren yayınlar da bulunmaktadır. Raporlarda sunulan oranların çeşitliliği çalışmaların yöntemlerindeki farklılıkla açıklanabilir. YGB'li olgularda DEHB'nin cinsiyete göre dağılımına baktığımızda ise bizim kesitimiz DEHB'nin her iki cinsiyette de benzer oranlarda bulunduğu gözlenmiştir. Bu sonuç Sinomoff ve arkadaşlarının (2008) ve Brereton ve arkadaşlarının (2006) raporları ile benzerdir.

YGB olgularında eş-zamanlı varlığı sık olarak bildirilen bir diğer psikiyatrik bozukluk "Anksiyete bozuklukları" olup çalışmalarda %27 (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, UK, 2011); %39,6 (van Steensel ve ark. 2011) ve %41,9 (Simonoff ve ark. 2008) gibi değişik oranlarda bildirilmiştir. van Steensel ve arkadaşları (2011) bir meta-analiz çalışmasında, YGB'li çocuklarda yapılmış toplam 31 çalışmayı gözden geçirmişler ve YGB'li çocukların %39,6'sında DSM-IV tanı ölçütlerini karşılayan en az bir anksiyete bozukluğunun komorbid olarak bulunduğunu, bunlar içinde en sık saptanların %29,8 ile "özgül fobi", %17,4 ile "obsesif kompulsif bozukluk (OKB)" ve %16,6 ile "sosyal anksiyete bozukluğu" olduğunu bildirmişlerdir. Simonoff ve arkadaşları ise (2008) kesitlerinde en sık gözlenen anksiyete bozukluğunun "sosyal anksiyete bozukluğu" (%29,2) olduğunu bildirmişlerdir. Kesitimizde YGB'li olguların yalnızca %1,3'ünde anksiyete bozukluklarından "Başka türlü adlandırılmayan (BTA) anksiyete bozukluğu"nun bulunduğu saptanmıştır. Bildirilen oranlardaki farklılıklar çalışmaların yöntemleri ile ilişkili olabilir (çalışmalarda anksiyete bozukluğunun ölçek skorları düzeyinde tanımlanması, örnekleme çözümlerinin IQ düzeyleri, çalışmamızın kesitsel oluşu gibi).

YGB spektrumundaki olgularda tercih edilen ilaç tedavilerinin risperidon (%17,1) ve aripiprazol (%6,7) olduğu saptanmıştır. Ekim 2006 tarihinden itibaren, FDA'nın iki atipik antipsikotik ajan olan risperidon ve aripiprazol'ün YGB'de

sık olarak gözlenen irritabilitenin tedavisi için onayı ile birlikte (risperidon için 5-16 yaş grubu çocuk-ergenler ve aripiprazol için 6-17 yaş çocuk-ergenler), bu ilaçların kullanımı, tolerabiliteleri ve etkinliklerine yönelik çalışmalar hızla yayınlanmaya başlamıştır (Cory ve ark. 2012). Her iki psikotrop ilacın da YGB'de etkinliği ve tolerabilitesinin gösterilmiş olması örnekleminizde en sık kullanılan psikotrop ajanların aripiprazol ve risperidon olmasına yol açmış olabilir.

Cory ve arkadaşları (2012) DSM-IV-TR'a göre YGB tanısı konulmuş yaşları 2-17 yaş arasında değişen toplam 2.853 çocuğun %27'sine en az bir ve daha fazla psikotrop ajan önerildiğini rapor etmiş ve komorbidite vurgusu yapmışlardır. Buna göre, komorbid bir başka psikiyatrik bozukluğa (DEHB, depresyon, anksiyete, OKB gibi) sahip olguların %80'inde ilaç kullanımı varken, komorbid bir psikiyatrik bozukluğu olmayanların yalnızca %15'inde ilaç kullanımını görülmektedir. Çalışma bulgularımız bu veriyi desteklemektedir.

## SONUÇ

YGB spektrumunda en sık görülen bozukluk otistik bozukluk olup, tüm spektrum bir arada değerlendirildiğinde kız cinsiyetinde epilepsi ve ağır düzeyde mental retardasyonun tabloya daha sık eşlik ettiği görülmüştür. Rett Sendromu dışlandığında bu farkın devam etmediği saptanmıştır. Rett Sendromu dışlandığında bu farkın devam etmediği saptanmıştır. DSM-V sınıflamasında Rett Sendromu, yeni sistemde otizm spektrum bozuklukları olarak adlandırılan tanı spektrumu dışında bırakılmıştır. Geriye dönük yapılan çalışmalarda o tarihte geçerli tanı ölçütlerinin kullanılması beklenen bir durumdur. Çalışmamızda ayrıca yaklaşık her iki olgudan birinde eşlik eden bir başka psikiyatrik bozukluk varlığı ve bu durumun aynı zamanda psikotrop ilaç tedavisini de öngördüğü saptanmıştır.



**KAYNAKLAR**

Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel Elkitabı, Gözden Geçirilmiş Dördüncü Basım: DSM-IV-TR (2007).

Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention (2012) Prevalence of autism spectrum disorders-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. *MMWR Surveill Summ* 61:1-19.

Baird G, Simonoff E, Pickles A ve ark. (2006) Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet* 368: 210-215.

Brereton AV, Tonge BJ, Einfeld SL (2006) Psychopathology in children and adolescents with autism compared to young people with intellectual disability. *J Autism Dev Disord* 36:863-870.

Christensen D, Van Naarden Braun K, Doernberg NS ve ark. (2014) Prevalence of cerebral palsy, co-occurring autism spectrum disorders, and motor functioning-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, USA, 2008. *Dev Med Child Neurol* 56:59-65.

Coury DL, Anagnostou E, Manning-Courtney P ve ark. (2012) Use of psychotropic medication in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 130 suppl 2: S69-76.

Fombonne E (2009) Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res* 65:591-8.

Francis A, Msall M, Obringer E, Kelley K (2013) Children with autism spectrum disorder and epilepsy. *Pediatr Ann* 42: 255-260

Giarelli E, Wiggins LD, Rice CE ve ark. (2010) Sex differences in the evaluation and diagnosis of autism spectrum disorders among children. *Disabil Health J* 3: 107-116.

Hanson E, Cerban BM, Slater CM, Caccamo LM, Bacic J, Chan E (2003) Brief report: Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among individuals with an autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 43: 1459-1464.

Hedvall A, Westerlund J, Fernell E, Holm A, Gillberg C, Billstedt E (2014) Autism and developmental profiles in preschoolers: stability and change over time. *Acta Paediatr* 103:174-181.

Kent JM, Kushner S, Ning X ve ark. (2013) Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord* 43: 1773-1783.

Levy SE, Mandell DS, Schultz RT (2009). *Autism. Lancet* 374:1627-38.

Marcus RN, Owen R, Manos G, ve ark. (2011) Safety and tolerability of aripiprazole for irritability in pediatric patients with autistic disorder: a 52-week, open-label, multicenter study. *J Clin Psychiatry* 72: 1270-1276

Margari L, Lamanna AL, Craig F, Simone M, Gentile M (2014) Autism spectrum disorders in XYY syndrome: two new cases and systematic review of the literature. *Eur J Pediatr* 173:277-83.

Mattila ML, Kielinen M, Linna SL ve ark. (2011) Autism spectrum disorders according to DSM-IV-TR and comparison with DSM-5 draft criteria: an epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50: 583-592.

McPartland J, Volkmar FR (2012) Autism and Related Disorders. *Handb Clin Neur* 106:407-418.

Montiel-Nava C, Peña JA (2008) Epidemiological findings of pervasive developmental disorders in a Venezuelan study. *Autism* 12: 191-202.

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, UK (2011) Autism: Recognition, Referral and Diagnosis of Children and Young People on the Autism Spectrum National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London: RCOG Press

Montes G, Halterman JS (2007) Bullying among children with autism and the influence of comorbidity with ADHD: A population based study. *Ambulatory Pediatrics* 7:253-257.

Pfaff DW, Rapin I, Goldman S (2011) Male predominance in autism: neuroendocrine influences on arousal and social anxiety. *Autism Res* 4: 163-176.

## GÖKER VE ARK.

- Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA (2001) The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 31: 131-44.
- Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G (2008) Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 74: 921-929.
- Skuse DH (2000) Imprinting, the X-chromosome, and the male brain: explaining sex differences in the liability to autism. *Pediatr Res* 47: 9-16.
- Talkowski ME, Minikel EV, Gusella JF (2014) Autism spectrum disorder genetics: diverse genes with diverse clinical outcomes. *Harv Rev Psychiatry* 22:65-75.
- Tuchman R, Rapin I (2002) Epilepsy in autism. *Lancet Neurol* 1: 352-358.
- Unal O, Ozcan O, Oner O, Akcakin M, Aysev A, Deda G (2009) EEG and MRI findings and their relation with intellectual disability in pervasive developmental disorders. *World J Pediatr* 5: 196-200.
- van Steensel, Bögels SM, Perrin S (2011) Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: A meta analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev* 14: 302-317.
- Viscidi EW, Triche EW, Pescosolido MF ve ark. (2013) Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PLoS One* 4;7: e67797
- Volkmar FR, Reichow B, McPartland J (2012) Classification of autism and related conditions: progress, challenges, and opportunities. *Dialogues Clin Neurosci* 14: 229-37.
- Winarni TI, Utari A, Mundhofir FE, Hagerman RJ, Faradz SM (2013) Fragile X Syndrome: Clinical, Cytogenetics and Molecular Screening among Autism Spectrum Disorder Children in Indonesia. *Clin Genet* 84: 577-580.
- Zwaigenbaum L (2014) The intriguing relationship between cerebral palsy and autism. *Dev Med Child Neurol* 56: 7-8.