



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

**SSGİ Tedavisi Almış Olan Çocuk ve Ergenlerde Bipolar
Kayma, Apati ve Suisidalite Gelişme Sıklığı ve Predikte Eden
Faktörler: Dosya Tarama Çalışması**

Uzmanlık Tezi

Dr. Hanım Hülya Alınay

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Murat Coşkun

İSTANBUL - 2018



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SSGİ Tedavisi Almış Olan Çocuk ve Ergenlerde Bipolar
Kayma, Apati ve Suisidalite Gelişme Sıklığı ve Predikte Eden
Faktörler: Dosya Tarama Çalışması**

Uzmanlık Tezi

Dr. Hanım Hülya Alınay

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Murat Coşkun

İSTANBUL – 2018

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda geçirdiğim 4 yıl boyunca eğitimim için destek, yönlendirme, bilgi ve deneyimlerini paylaşan başta anabilim dalı başkanımız Doç. Dr. Murat Coşkun ile Doç. Dr. Nusret Soylu hocalarıma, Uzm. Dr. İlyas Kaya ve Uzm. Dr. Ali Karayağmurlu'ya,

Asistanlığım sürecinde daha önce kliniğimizde olan ve eğitimime katkısı olan Prof. Dr. Behiye Alyanak'a,

Özellikle tez çalışma süresi boyunca bana yol gösteren, tecrübe, bilgi ve desteğini esirgemeyen, tez danışmanım Doç. Dr. Murat Coşkun'a ve Uzm. Dr. Ali Karayağmurlu'ya,

Dostluğunu ve desteğini hiç eksik etmeyen arkadaşlarım Dr. Sevde Taşçı, Dr. İdil Haspalamutgil, Dr. Nurgül Bakman, Dr. Tuğçe Varlı, Dr. Sefa Coşkun, Dr. Nurseda Gülcü, Dr. Hilal Akköprü, Dr. Gökçe Sultan Uncu, Dr. Dilara Bulanık, Dr. Yusuf Ay, Dr. Alper Alnak, Dr. Süleyman Çakıroğlu, Dr. Hüsna Esenoğlu Kaan, Dr. Zeynepnur Gülle ve adını sayamadığım asistanlığım süresince birlikte olmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Bir ekip olarak birlikte çalıştığımız tüm psikolog, pedagog, hemşire, sekreter ve personelimize,

Psikiyatri ve Çocuk Nörolojisi rotasyonlarım sırasında birlikte çalıştığım değerli hocalarım, asistan arkadaşlarım ve diğer tüm sağlık çalışanı arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan anneme, babama ve kardeşlerime, sevgi ve desteğini hep hissettiğim, değerli eşim Aykut'a,

Sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII
SUMMARY	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. PSİKİYATRİK OLMAYAN YAN ETKİLER	5
2.2. PSİKİYATRİK YAN ETKİLER	7
2.2.1. SSGİ'lerin Tetiklediği Davranışsal Aktivasyon Sendromunun Tanımlanması	7
2.2.2. SSGİ'lerin Tetiklediği Manik Kayma	12
2.2.3. Suisidalite	14
2.2.4. SSGİ'lerin Tetiklediği Apati/Amotivasyonel Sendrom/Frontal Lob Belirtileri	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1 ARAŞTIRMA MERKEZİ VE ÖRNEKLEM	27
3.2 ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME ÖLÇÜTLERİ	27
3.3 ARAŞTIRMADAN DIŞLAMA ÖLÇÜTLERİ	27
3.4 UYGULAMA	28
3.5 GEREÇLER.....	28
3.5.1 Sosyodemografik Veri Formu:	28
3.5.2 Çocukluk Çağı Kaygı Tarama Ölçeği (ÇATÖ, Scared; The Screen for Child Anxiety and Related Disorders)	28
3.5.3 Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇDÖ, CDI; Children's Depression Inventory - CDI)	29
3.5.4 UKU Yan Etki Ölçeği (Udvalg for Kliniske Undersogelser; Side Effect Rating Scale):	29
3.5.5 Klinik Genel İzlem Ölçeği (CGI; Clinical Global Impression Scale):	30
3.5.6 SSGİ'lerle ilişkili Davranışsal Aktivasyon, Mani, Apati ve Suisidalite Tarama Ölçeği:	30
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ VE VERİLERİN YORUMLANMASI	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. OLGULARIN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	32
4.2. AİLELERİN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	33
4.3. OLGULARIN K-SADS TANILARI.....	34
4.4. SSGİ TEDAVİSİ SIRASINDA DAVRANIŞSAL AKTİVASYON, BİPOLAR KAYMA, APATİ VE SUİSİDALİTE GELİŞTİREN OLGULAR	35
4.5. SSGİ TEDAVİSİ SIRASINDA DAVRANIŞSAL AKTİVASYON OLAN VE OLMAYAN OLGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI	36
4.5.1. Davranışsal Aktivasyon olan ve Olmayan Olguların Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması	37
4.5.2. Davranışsal Aktivasyon olan ve Olmayan Olguların Komorbid Tanılar Açısından Karşılaştırılması	39
4.6. SSGİ TEDAVİSİ SIRASINDA UKU YAN ETKİ ÖLÇEĞİNE GÖRE RUHSAL, OTONOMİK VE DİĞER YAN ETKİLER GELİŞTİREN OLGULAR	40
4.6.1. UKU Yan Etki Ölçeğinde Ruhsal Yan Etki Puanlarında Değişim Olan ve Olmayan Olguların Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması	41
4.6.2. UKU Ruhsal Yan Etki Puanlarında Değişim Olan ve Olmayan Olguların Komorbid Tanılar Açısından Karşılaştırılması	42
4.6.3. UKU Otonomik Yan Etki Puanlarında Değişim Olan ve Olmayan Olguların Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması	43

4.6.4. UKU Otonomik Yan Etki Puanlarında Değişim Olan ve Olmayan Olguların Komorbid Tanılar Açısından Karşılaştırılması.....	44
4.6.5. UKU Total Yan Etki Puanlarında Değişim Olan ve Olmayan Olguların Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması.....	45
4.6.6. UKU Total Yan Etki Puanlarında Değişim Olan ve Olmayan Olguların Komorbid Tanılar Açısından Karşılaştırılması.....	46
4.7. BAŞLANGIÇ CGI HASTALIK ŞİDDETİNE GÖRE DAVRANIŞSAL AKTİVASYON-UKU RUHSAL-UKU OTONOM-UKU TOTAL YAN ETKİ VARLIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	47
4.8. TEDAVİ ÖNCESİ VE SSGİ TEDAVİSİ SONRASI ÜÇÜNCÜ AYDA CDI, SCARED VE CGI-HASTALIK ŞİDDETİ, DÜZELME, YAN ETKİ ÖLÇEK PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	48
4.9. SSGİ TEDAVİSİNİN SONLANDIRILDIĞI OLGULARIN ÖZELLİKLERİ VE İLAÇ KESİLME NEDENLERİ.....	49
4.10. ÖLÇEKLER ARASI KORELASYON BULGULARI	50
4.10.1. Komorbidite sayısı, Max. Eş Değer İlaç Dozları, Anne Eğitim Düzeyi, Baba Eğitim Düzeyi, Çocuğun Net Yaşı ile Yan Etki Tipleri Arasındaki Korelasyon	50
4.10.2. Yan Etki Tipi ile SCARED Alt Ölçek Puanlarının Korelasyonu	51
5. TARTIŞMA.....	53
5.1. DAVRANIŞSAL AKTİVASYON	53
5.1.1. Davranışsal Aktivasyon Sıklığı.....	53
5.1.2. Davranışsal Aktivasyon ve Yaş	54
5.1.3. Davranışsal Aktivasyon ve Cinsiyet	54
5.1.4. Davranışsal Aktivasyon ve İlaç Dozu	55
5.1.5. Davranışsal Aktivasyonun Seyri	55
5.1.6. Davranışsal Aktivasyon ve Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü.....	56
5.1.7. Davranışsal Aktivasyon ve Komorbidite	56
5.2. BİPOLAR KAYMA	57
5.3. APATİ/AMOTİVASYONEL SENDROM.....	57
5.3.1. Apati/Amotivasyonel Sendrom Sıklığı	57
5.3.2. Apati/Amotivasyonel Sendrom ve Yaş.....	58
5.3.3. Apati/Amotivasyonel Sendrom Seyri	58
5.3.4. Apati/Amotivasyonel Sendrom ve Komorbidite.....	58
5.4. SUİSİDALİTE	59
5.4.1. Suisidalite Sıklığı	59
5.4.2. Suisidalite ve Yaş	60
5.4.3. Suisidalitenin Seyri	60
5.5. FİZİKSEL YAN ETKİLER	61
5.5.1. Fiziksel Yan Etki Sıklığı	61
5.5.2. Fiziksel Yan Etkiler ve Sosyodemografik Özellikler.....	61
5.5.3. Fiziksel Yan Etkiler ve Komorbidite	62
5.5.4. Fiziksel Yan Etkilerin Seyri	63
5.6. TEDAVİ YANITI	63
5.7. TEDAVİ SONLANDIRILMASI.....	64
5.8. KOMORBİDİTE SAYISI İLE SSGİ'LERE BAĞLI GELİŞEN YAN ETKİ İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	64
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	65
7. KISITLILIKLAR	66
8. GÜÇLÜ YANLARI	66
KAYNAKÇA.....	67

TABLÖLAR

Tablo 1. Çocuk ve ergenlerde FDA tarafından onaylı SSGİ'ler	4
Tablo 2. Adölesanlarda SSGİ'lerin yan etkileri	6
Tablo 3: Olguların Sosyodemografik Özellikleri.....	32
Tablo 4: Ailelerin Sosyodemografik Özellikleri.....	33
Tablo 5: Olguların K-SADS Tanıları.....	34
Tablo 6: SSGİ Tedavisi Sırasında Davranışsal Aktivasyon, Mani, Apati Ve Suisidalite Yan Etki Geliştiren Olgular	36
Tablo 7: Davranışsal Aktivasyon Olan Ve Olmayan Olguların Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması.....	38
Tablo 8: Davranışsal Aktivasyon Olan Ve Olmayan Olguların Komorbid Tanılar Açısından Karşılaştırılması Açısından Karşılaştırılması	39
Tablo 9: SSGİ Tedavisi Sonrasında UKU Yan Etki Ölçeğine Göre Yan Etki Geliştiren Olgular Sayıları	41
Tablo 10: UKU Yan Etki Ölçeğinde Ruhsal Yan Etki Puanlarında Değişim Olan Ve Olmayan Olguların Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması.....	42
Tablo 11: UKU Ruhsal Yan Etki Puanlarında Değişim Olan Ve Olmayan Olguların Komorbid Tanılar Açısından Karşılaştırılması.....	43
Tablo 12: UKU Otonomik Yan Etki Puanlarında Değişim Olan Ve Olmayan Olguların Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması.....	44
Tablo 13: UKU Otonomik Yan Etki Puanlarında Değişim Olan ve Olmayan Olguların Komorbid Tanılar Açısından Karşılaştırılması.....	45
Tablo 14: UKU Total Yan Etki Puanlarında Değişim Olan ve Olmayan Olguların Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması.....	46
Tablo 15: UKU Total Yan Etki Puanlarında Değişim Olan ve Olmayan Olguların Komorbid Tanılar Açısından Karşılaştırılması.....	47
Tablo 16: Başlangıç CGİ Hastalık Şiddetine Göre DA-UKU ruhsal-UKU otonom-UKU total yan etki varlığının karşılaştırılması.....	48

Tablo 17: Tedavi Öncesi ve SSGİ Tedavisi Sonrası CDI, SCARED ve CGI-Ş,D,Y Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması.....	49
Tablo 18: SSGİ tedavisinin sonlandırıldığı olguların özellikleri ve ilaç kesilme nedenleri	50
Tablo 19: Komorbidite sayısı, Max. Eş Değer İlaç Dozları, Anne Eğitim Düzeyi, Baba Eğitim Düzeyi, Çocuğun Net Yaşı ile Yan etki Toplam Puan Değişimlerinin Korelasyonu	51
Tablo 20: Yan Etki Toplam Değişimleri Puanları ile SCARED Ölçek Puanlarının Korelasyonu	52



KISALTMALAR

AAB:	Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu
ADAPT:	Adolescent Depression Antidepressant and Psychotherapy Trial
BB:	Bipolar Bozukluk
BDT:	Bilişsel Davranışça Terapi
ÇATÖ:	Çocukluk Çağı Kaygı Tarama Ölçeği
CDI:	Children's Depression Inventory
CGI-S:	Clinical Global Impression Scale
ÇDÖ:	Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği
DEHB:	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
EMA:	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
FDA:	Food and Drug Administration
GIS:	Gastrointestinal Sistem
KOKGB:	Karşıt Olma ve Karşıt Gelme Bozukluğu
MDB:	Major Depresif Bozukluk
MHRA:	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MiRNA:	MicroRNA
NNH:	Number Need To Harm
OF:	Okul Fobisi
OKB:	Obsesif Kompulsif Bozukluk
PB:	Panik Bozukluk
RKÇ:	Randomize Kontrollü Çalışma
SAB:	Sosyal Anksiyete Bozukluğu
SAD:	Seperation Anxiety Disorder
SCARED:	The Screen for Child Anxiety and Related Disorders
SSGI/SSRI:	Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
TADS:	Treatment for Adolescents with Depression Study
TASA:	The Treatment of Adolescent Suicide Attempters
TORDIA:	The Treatment of SSRI-Resistant Depression in Adolescents
TSA/TCA:	Trisiklik Antidepresanlar
TSSB:	Travma Sonrası Stres Bozukluğu
UKU:	Udvalg for Kliniske Undersogelser
YAB:	Yaygın Anksiyete Bozukluğu

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızın amacı, çocuk ve ergenlerde SSGİ monoterapisi esnasında ortaya çıkan yan/istenmeyen etkilerin tipi ve sıklığı, ve bu durumlarla ilişkili olabilecek sosyodemografik ve klinik özellikler arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

YÖNTEM ve GEREÇ: Bu çalışmada kliniğimizde herhangi bir tanıyla SSGİ monoterapisi alan çocuk ve ergenlerin dosyalarının geriye dönük taraması yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 70 çocuk ve ergen dahil edildi. İlaç başlanmadan önce ve tedavi sürecinde, daha önce kliniğimizde geliştirilen ve poliklinikte kullanılan davranışsal aktivasyon, bipolar kayma, apati ve suisidaliteyi değerlendiren maddelerden oluşan likert tipi bir ölçek, UKU yan etki ölçeği, CGI-S, SCARED ve CDI kullanıldı. Yan / istenmeyen etkilerin türü ve sıklığının yanı sıra, yaş ve cinsiyet gibi sosyodemografik ve psikiyatrik tanı ve komorbidite gibi klinik özelliklerle ilişkisi araştırılmıştır. Araştırma verilerinin değerlendirilmesinde SPSS 21.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR: Daha önce kliniğimizde geliştirilen ve poliklinikte kullanılan davranışsal aktivasyon, bipolar kayma, apati ve suisidaliteyi değerlendiren maddelerden oluşan likert tipi bir ölçeğe göre olguların %19.4'ünde (n:13) davranışsal aktivasyon, %3'ünde (n:2) apati, %3'ünde (n:2) suisidalite saptanırken, olguların hiç birinde bipolar kayma saptanmadı. UKU yan etki ölçeğine göre olguların %37.3'ünde (n:25) ruhsal yan etkiler, %29.9'unda (n:20) otonomik yan etkiler, %9'unda (n:6) diğer yan etkiler gelişti. Tedavi başlangıcı ile üç aylık tedavi sonrasında davranışsal aktivasyon ($p<0.001$), ruhsal yan etkiler ($p<0.001$) ve otonomik yan etkiler ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sık saptandı. Davranışsal aktivasyon; 10 yaş ve öncesi yaş grubunda ($p=0.047$), OKB tanısı olanlarda ($p=0.031$) ve babada psikiyatrik hastalık varlığında ($p=0.005$) anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Depresyon tanısı varlığında ruhsal yan etkiler ($p=0.016$); DEHB ($p=0.034$) ile ayrılık anksiyetesi bozukluğu ($p=0.009$) komorbiditesi varlığında ise otonomik yan etkiler anlamlı olarak daha sık bulundu. Ayrıca küvöz bakımı olan hastalarda, küvöz bakımı olmayan hastalar göre otonomik yan etkiler istatistiksel olarak daha sık saptandı ($p=0.017$). Sezaryen doğum olan olgularda, normal doğum olan hastalara göre UKU total yan etki puanları anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.043$). Komorbidite sayısı ile UKU total ($r=0.257$, $p=0.036$) ve otonomik yan etki ($r=0.342$, $p=0.005$) alt ölçek puanları arasında pozitif yönde korelasyon bulundu. SCARED-panik bozukluk alt ölçek puanı ile UKU total ($r=0.298$, $p=0.018$), ruhsal ($r=0.255$, $p=0.044$) ve

otonomik yan etki ($r=0.300$, $p=0.017$) alt ölçek puanları arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. SCARED- ayrılık anksiyetesi bozukluğu alt ölçek puanı ile UKU total ($r=0.296$, $p=0.019$) ve otonomik yan etki ($r=0.372$, $p=0.009$) alt ölçek puanları arasında pozitif yönde korelasyon bulundu. Olguların %19.4'ünde (n:13) yan/istenmeyen etkiler nedeniyle ilaç tedavisi sonlandırıldı.

SONUÇ: Çalışmamızdan elde edilen veriler, hangi hasta popülasyonda ne tür yan etkiler gelişebileceğine dair birtakım öngörülerde bulunmakla birlikte, tüm hastalarda olası yan/istenmeyen etkilerin standart bir şekilde sorgulanmasını önermektedir. Davranışsal aktivasyon, ruhsal ve otonomik yan etkiler SSGİ tedavi alan hastalarda en sık karşılaşılan yan/istenmeyen etkilerdir. Yan/istenmeyen etkiler konusunda hasta ve hasta yakınlarının tedavi başlangıcında doğru bir şekilde bilgilendirilmesi, bu durumların tedavi süresince dikkatli şekilde takip edilmesi ve tespit edildiğinde doğru şekilde yönetilmesi, tedavi uyumu ve tedavi başarısı açısından önemlidir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: SSGİ, çocuk, ergen, yan etki, davranışsal aktivasyon, suisidalite, apati, bipolar kayma, fiziksel yan etkiler

SUMMARY

OBJECTIVE: The aim of our study is to investigate the type and frequency of side / adverse effects of SSRI monotherapy in children and adolescents and the relationship between sociodemographic and clinical features which may be related to these side / adverse effects.

MATERIALS AND METHODS: In this study, medical records of the children and adolescents who received SSGI monotherapy with any kind of diagnosis in our clinic were retrospectively reviewed. 70 children and adolescents who met inclusion criteria were included. A Likert type scale which developed in our clinic and used to evaluate the behavioral activation, bipolar shift, apathy and suicidality, the UKU side effect scale, CGI-S, SCARED and CDI. In addition to the type and frequency of side / adverse effects, sociodemographic such as age and gender and clinical characteristics were investigated in relation to the side/adverse effects reported. SPSS 21.0 program was used in the evaluation of research data.

RESULTS: Behavioral activation was found in 19.4% (n:13) of cases, apathy in 3% (n:2), and suicidality in 3% (n:2). No one of the subjects developed bipolar shift. According to the UKU Side Effect Rating Scale, 37.3% (n:25) of the cases had psychological side effects, 29.9% (n:20) had autonomic side effects, and 9% (n:6) had other side effects. Behavioral activation ($p<0.001$), psychological side effects ($p<0.001$) and autonomic side effects ($p<0.001$) were found to be statistically significant at the beginning of the treatment and after three months of treatment. Behavioral activation was significantly higher in the age group 10 years and younger ($p=0.047$), in the presence of OCD ($p=0.031$) and psychiatric illness in the father ($p=0.005$). Psychological side effects in the presence of depression ($p=0.016$), autonomic side effects in the presence of ADHD ($p=0.034$) and separation anxiety disorder ($p=0.009$) comorbidity were found to be significantly more frequent. In addition, autonomic side effects were statistically more frequent in patients with history of neonatal intensive care unit than those without ($p=0.017$). There was a positive correlation between the number of comorbidities and the UKU total ($r=0.257$, $p=0.036$) and autonomic side effect ($r=0.342$, $p=0.005$) subscale scores. There was a positive correlation between SCARED-panic disorder subscale score and UKU total ($r=0.298$, $p=0.018$), psychological ($r=0.255$, $p=0.044$) and autonomic side effect ($r=0.300$, $p=0.017$) subscale scores. In cases with cesarean birth, the score of UKU total side effects was significantly higher than in patients with normal birth. There was a

positive correlation between SCARED-separation anxiety disorder subscale score and UKU total ($r=0.296$, $p=0.019$) and autonomic side effect ($r=0.372$, $p=0.009$) subscale scores. In 19.4% (n:13) of cases, drug treatment was terminated due to side / adverse effects.

CONCLUSION: The data obtained in our study suggests a standardized question of possible side / adverse effects in all patients, with some predictions as to which side effects may develop in which patient population. Behavioral activation, psychological and autonomic side effects are the most common side effects / adverse events in SSRI-treated patients. It is important to inform patients and their relatives about the side / adverse effects correctly at the beginning of the treatment, to follow these cases carefully during the treatment and to manage it correctly when determined, in terms of treatment compliance and treatment success.

KEY WORDS: SSRI, child, adolescent, side effect, behavioral activation, suicidality, apathy, bipolar shift, physical side effects

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Antidepresanlar depresyon, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk ve diğer psikiyatrik bozuklukların tedavisinde 1950'lerden bu yana kullanılmaktadır (1). Antidepresanlar ilk olarak yetişkin hasta popülasyonunda kullanılmasına rağmen, günümüzde çocuk ve ergenlerde yaygın olarak reçete edilmektedir (2). Son on yılda çocuk ve ergenlerde SSGİ'lerin (seçici serotonin geri alım inhibitörü) kullanımı giderek artmakta ve bu popülasyonda antidepresan kullanımının yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (3). Fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, sitapram ve essitalopram dahil olmak üzere SSGİ'ler şu anda pediatrik popülasyonda en yaygın kullanılan psikotrop ajanlardır (4).

SSGİ'lerin genel etkinliği ve güvenilirliği, geniş kontrollü çok merkezli araştırmalar tarafından desteklenmekle birlikte, farmakodinamik ve farmakokinetik gelişimsel farklılıklar göz önüne alındığında, çocuk ve ergenlerde SSGİ'lere verilen yanıtlar, erişkinlerden farklıdır (5). Ayrıca antidepresanlara bağlı ortaya çıkan yan etkiler özellikle yaş grupları arasında önemli farklılıklar göstermektedir (6) (7).

Baş etmesi kolay olan ilaç yan etkileri, genellikle tedavinin başlangıcında ortaya çıkan, sık karşılaşılan, fiziksel yan etkilerdir. Bu yan etkiler doz azaltılması veya ilacın kesilmesi ile ortadan kalkmaktadır. Geç başlangıçlı, nadir görülen ve doz azaltılması ya da ilaç kesilmesi ile geçmeyen ilaç yan etkileri ise daha problemlidir. Bu konuda özellikle ruhsal yan etkiler daha da büyük öneme sahiptir. Bu ruhsal yan etkiler aşağıdaki şekilde kategorize edilmiştir: davranışsal aktivasyon belirtileri (aktivite artışı, impulsivite, uykusuzluk veya manik belirtiler olmadan disinhibiyon), manik belirtiler (mani, hipomani, eleve mood), depresif belirtiler (depresyonun kötüleşmesi, ağlamalar, irritabilite, öfke, hipersensitivite), ajitatif belirtiler (ajitasyon, akatizi, huzursuzluk, sinirlilik), anksiyete ve panik belirtiler, apati, tremor ve "boşluk hissi" (8) (9).

Yaptığımız literatür taramasında SSGİ'lere bağlı yan etkilerin psikiyatrik yan etkilerden ziyade sıklıkla fiziksel yan etkiler olduğu görülmüştür. Baş ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı, uykusuzluk ve sedasyon en sık görülen fiziksel yan etkilerdir. SSGİ'lerle tedavi edilen depresif bozukluk tanılı ergenlerin incelendiği bir çalışmada, katılımcıların %60'ında, tedavi sırasında SSGİ kullanımı ile ilişkili yan etkilerle karşılaşıldığı belirtilmiştir (10).

Son yıllarda, SSGİ'lerin neden olduğu bazı yan etkiler, “aktivasyon sendromu” olarak adlandırılmıştır. Aktivasyon sendromu olarak tanımlanan davranışsal yan etkiler, hareketlilik düzeyinde artış, dürtüsellik, irritabilite, uykusuzluk ve disinhibisyonu içermektedir (11). SSGİ ile ilişkili davranışsal aktivasyon belirtileri, yayınlanan pediatrik bir derlemede çocuklarda %10.7 iken, ergenlerde %2.1 oranında saptanmıştır (7).

Özellikle SSGİ'lerin genetik olarak yatkın bireylerde manik spektrum belirtilerini presipite ettiği bilinmektedir (6). Antidepresanla ilişkili manik kayma oranı % 5,4 iken, ergenler özellikle yatkındır (6). Çocuklarda ve ergenlerde randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlar, riskin en azından kısa ila orta vadede $\leq$ 2 olduğunu göstermiştir (12).

SSGİ'lerin suisidaliteyi artırıp artırmadığına ilişkin genç popülasyonda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, suisidalite riskinin hafif derecede arttığı saptanmıştır. Bu konuyla ilgili yapılmış bir meta-analiz çalışmasında, SSGİ'lerin intiharla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmamasına rağmen, intihar davranış veya düşüncesinde plaseboya göre 2 kat artışa neden olduğu saptanmıştır (13) (14). Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar, Hammad ve arkadaşlarının (13) bildirdiğinden farklı bulgular sunarak, antidepresanların, pediatrik hastalarda intihar eğilimini artırmadığını ve çocuklarda depresyonunun tedavisinde etkili olabileceğini göstermektedir (15) (16).

Amotivasyonel sendrom; uzun süreli planlar yapıp yürütme kapasitesinde azalma, engellemeye başa çıkma zorluğu ve motivasyon eksikliği ile karakterize bir klinik tablodur. Amotivasyonel sendrom, çocuk ve ergenlerde sık karşılaşılan bir yan etki olmamakla birlikte, bu yaş grubunda olgu sunumları ve vaka bildirimleri bulunmaktadır.

Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı, tedavisinin herhangi bir aşamasında SSGİ kullanmış olan çocuk ve ergenlerde SSGİ ile ilişkili davranışsal aktivasyon, bipolar kayma, apati ve suisidalite gelişme sıklığını araştırmak, bu durumlarla ilişkili olabilecek psikiyatrik komorbiditeleri belirlemek ve bunları predikte eden faktörleri incelemektir.

Hipotez

Çalışma başlangıcındaki hipotezimiz, okul öncesi ve küçük yaş çocuklarda davranışsal aktivasyon belirtilerinin sık olması, psikiyatrik komorbidite oranı yüksek olgularda yan etkilerin daha fazla olması, yüksek ilaç dozlarında davranışsal aktivasyon ve apati oranlarının fazla olması, ailede bipolar bozukluk ya da psikotik bozukluk öyküsü

varlığı ile bipolar kayma arasında pozitif ilişki ve tedavi öncesi intihar fikri şiddeti ve depresif belirtiler ile suisidalite arasında pozitif ilişki olduğudur.

Araştırmanın Önemi

Literatürde çocuk ve ergenlerde yapılan çoğu ilaç araştırması etkinlik üzerine odaklanıp bu gibi yan etkileri sistematik olarak araştırmadığından, veriler özellikle bu yaş grubunda yetersiz kalmaktadır (8). Çocuk ve ergenlerde SSGİ tedavisiyle ilişkili yan etkilerin mekanizmasını ve prognostik önemini aydınlatmak için, etkilenen hastaların uzun süreli takibi dahil olmak üzere daha fazla çalışma gereklidir. Çünkü özellikle SSGİ'lere bağlı psikiyatrik yan etki geliştiren çocuk ve ergenlerin erken teşhis edilmesi, hızlı ve hedefe yönelik müdahale için gereklidir. Yan etkilerin daha iyi anlaşılması, bu durumun nörobiyolojik arabulucularının saptanması ve önlem için etkili stratejilerin belirlenmesinde fayda sağlayacaktır. Daha fazla ampirik araştırma, klinisyenlere prospektif olarak risk altındaki kişileri tanımlamada yardımcı olacaktır. Çalışmamız çocuk ve ergenlerde SSGİ tedavisine bağlı yan etkilerin ve bu yan etkileri predikte eden faktörlerin araştırıldığı az sayıdaki çalışmadan biri olduğundan önem kazandığı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

Depresif bozukluk, anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu, çocuk ve ergenlerde yaygın görülen psikiyatrik bozukluklar arasındadır (17). Bu bozukluklar önemli bir halk sağlığı sorunu olup, uzun vadede önemli riskleri barındırırlar (18). SSGİ'ler, bu bozuklukların tedavisinde kullanılan birinci basamak farmasötik tedavilerdir (19). SSGİ'ler presinaptik nöral membrandaki serotonin transport proteinlerini seçici olarak bloke ederek etki ederler (20). FDA tarafından onaylı çocuk ve ergenlerde kullanılan SSGİ'ler tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çocuk ve ergenlerde FDA tarafından onaylı SSGİ'ler

	Yaş Grubu	Önerilen başlangıç dozu(mg/kg)	Önerilen maximum doz(mg/kg)	FDA endikasyon(ları)
Fluoksetin	6 yaş ve üzeri çocuklarda	10 mg	30-60 mg	MDB (>8 yaş) OKB (>7 yaş)
	Adölesanlarda	10-20 mg	60 mg	
Fluvoksamin	6 yaş ve üzeri çocuklarda	25 mg	200 mg	OKB (>8 yaş)
	Adölesanlarda	25 mg	300 mg	
Essitalopram	6 yaş ve üzeri çocuklarda	5-10 mg	20 mg	MDB (>12 yaş)
	Adölesanlarda	5-10 mg	20 mg	
Sertralin	6 yaş ve üzeri çocuklarda	25 mg	200 mg	OKB (>6 yaş)
	Adölesanlarda	50 mg	200 mg	

SSGİ'lerin adölesanlardaki yan etkilerinin, yetişkinlerden farklı olduğu kabul edilir. Adölesanlar, yetişkinlere göre gelişimsel olarak farklı farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklere sahiptir. Örneğin, trisiklik antidepresanlar (TSA), yetişkin depresif bozukluğun

tedavisinde etkiliyken, adölesanlarda depresif bozukluğun tedavisinde etkili değildir (21). Ayrıca, antidepresanlara bağlı yan etkilerin yaşa göre farklılık gösterdiği saptanmıştır (6).

SSGİ'lerle bildirilen yan etkiler, kendi içerisinde ve çalışmalarda değişkenlik göstermektedir. SSGİ'ler, non-seratonerjik reseptörlere sekonder bağlanmaları (ör: paroksetinin belirgin antikolinergik etkisi), aktif metabolitleri, atılım yarı ömürleri ve hepatik sitokrom sistem inhibisyonu yapıp yapmama durumlarına göre birbirlerinden farklı yan etkiler göstermektedir (22).

Çocuk ve ergenlerde yapılan birçok ilaç çalışması, ilaç etkinliği üzerine odaklanıp yan etkiler sistematik bir şekilde değerlendirilmediğinden bu konuda veriler yetersiz kalmaktadır (8) (23).

Psikofarmakoloji literatüründe ilaçların tedavi amacı dışındaki etkilerini tanımlamak için birtakım farklı kavramlar kullanılmaktadır. Yan etki (side effect), psikotrop ajanının istenen tedavi amacı dışındaki diğer farmakolojik etkilerini ifade eder; yan etkiler çoğunlukla bilinen ve öngörülebilir etkiler olarak, tedavi başlangıcında klinisyenler tarafından hasta ve yakınlarına anlatıp söylenebilir. Yan etkiler prensip olarak her zaman istenmeyen ve zararlı etkiler olmayabilirler; bilakis bazı durumlarında istenilen ve amaçlanan etki olabilir (örneğin; antipsikotiklerin ve antidepresanların sedasyon amaçlı kullanımı). İstenmeyen etki ise (advers effect) yan etkiden farklı olarak daha az ve nadir görülen, öngörülmesi mümkün olmayan, daha ciddi ve zararlı etkileri ifade eder (örneğin; SSGİ'lerle malign nöroleptik sendrom gelişmesi gibi). İstenmeyen olay (advers event) ise sıklıkla istenmeyen etki (advers effect) ile eş anlamlı kullanılmakla birlikte, bundan farklı olarak ilaç tedavisi esnasında ortaya çıkan doğrudan ilaçla ilişkili olan ya da olmayan her türlü durumu ifade eder (örneğin; ilaç tedavisi esnasında bir insanın kaza geçirmesi).

2.1. PSİKİYATRİK OLMAYAN YAN ETKİLER

SSGİ kullanımı sırasında fiziksel yan etkiler psikiyatrik yan etkilerden daha sık görülmektedir (Tablo 2). The Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) fluoksetinin yaygın fiziksel yan etkilerini, baş ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı, uykusuzluk ve sedasyon olarak saptamıştır (8). Sertralin ile yapılan çalışmalarda ise en yaygın yan etkiler; yorgunluk, konsantrasyon bozukluğu, uykusuzluk, sersemlik, huzursuzluk, baş ağrısı, mide rahatsızlıkları ve boğaz ağrısı olarak belirtilmiştir (24) (25).

Tablo 2. Adölesanlarda SSGİ'lerin yan etkileri

Psikiyatrik olmayan yan etkiler		Psikiyatrik yan etkiler	Nadir yan etkiler
Yaygın	Diğerleri		
Baş ağrısı	Terleme	Uykusuzluk	Serotonin sendromu
Bulantı	Flushing	Sedasyon	Hiponatremi(yaşlılar daha yatkın)
Kusma	Kilo değişimi	İntihar düşünce ve davranışları	Nöbet eşiğinde azalma
Karın ağrısı	Cinsel yan etkiler	Hipomani veya mani	
Ağız kuruluğu	Grip benzeri belirtiler	Amotivasyonel Sendrom	
	Epistaksis	Akatizi	
		Ajitasyon	
		Anksiyetede artış	
		İrritabilite	
		Hipersensitivite	
		Depresyonun kötüleşmesi	
		Tremor	
		Ağlama	

Depresif bozukluğu olan adölesanların tedavisinde, katılımcıların %60'ında SSGİ kullanımı ile ilişkili yan etkilerle karşılaşıldığı belirtilmiştir (26). SSGİ'lerle ilişkili yan etkiler adölesanlarda sıklıkla görülmesine rağmen, yan etkiler nedeniyle ilaç kesilme oranları %5-10 arasında değişmektedir (11). Hastaların kendi bildirimlerine dayalı fiziksel belirtilerin, 3 aylık tedavi süresi sonrasında zamanla azaldığı saptanmıştır (8).

TADS çalışmasında yaygın bildirilen uykusuzluk (%54), baş ağrısı (%34) ve mide ağrısı (%27) gibi SSGİ yan etkilerinin tedaviye başlamadan önce de mevcut olduğu belirtilmiştir (8). Bu nedenle klinisyenler, SSGİ tedavisine başlamadan önce, somatik belirtiler konusunda dikkatli olmalı ve tedavi sırasında görülen somatik yan etkilerin

başlangıçtaki semptomlardan önemli ölçüde farklı olup olmadığını göz önünde bulundurmalıdır.

SSGİ'lerin büyüme üzerine etkileri ile ilgili literatürde yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır (27) (28).

SSGİ'lerin erektil disfonksiyon, anorgazmi, gecikmiş ejakülasyon ve azalmış libido gibi cinsel yan etkileri hakkında, adölesanlarla ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır (29). Bu yan etkiler yetişkinlerde % 60 gibi yüksek oranlarda görülmektedir (30).

2.2. PSİKİYATRİK YAN ETKİLER

Antidepresanların neden olduğu nöropsikiyatrik yan etkiler, uzun zamandır bilinmektedir. 1990 yılında bildirilen bir yazıda fluoksetin ile indüklenen intihar düşünceleri olan bir olgu sunulmuştur. Bu makalede (31) yazar olgularda ortaya çıkan şiddetli intihar düşüncesinin nedenlerini tartışmıştır. Teicher bu vakalarda ortaya çıkan suisidalite eğiliminin ilaçların kendisine mi bağlı yoksa olguların mevcut klinik durumlarıyla mı ilgili olduğunu analiz etmiştir. Bu hastaların fluoksetin almadan önce de intihar eğilimlerinin var olduğunu ve bunlardan üçünün zaten intihar girişiminde bulunduğunu ve bazılarının komorbidite olarak kişilik bozukluğu veya anksiyete bozukluğuna sahip olduğunu ve komedikasyonun yaygın olduğunu ortaya koymuştur.

SSGİ'lerin psikiyatrik yan etkileri, mani spektrumu (mani, hipomani, eleve mood), depresyon spektrumu (depresyonun kötüleşmesi, ağlama, irritabilite, hipersensitivite), ajitasyon spektrumu (ajitasyon, akatizi, huzursuzluk, sinirlilik, hiperaktivite), anksiyete ve panik belirtiler, tremor ve “boşluk hissi” olarak gruplandırılabilir (8).

2.2.1. SSGİ'lerin Tetiklediği Davranışsal Aktivasyon Sendromunun Tanımlanması

Davranışsal Aktivasyon Sendromunun Belirti ve Bulguları

Aktivasyon sendromu için kesin tanı kriterleri tanımlanmamış olsa da, 2004 yılında, FDA (32) antidepresanlarla tedavi edilen hastalarda, anksiyete, ajitasyon, panik atak, uykusuzluk, irritabilite, hostilite, saldırganlık, dürtüsellik, akatizi gibi belirtileri içeren ve potansiyel intihar riskine (33) yol açabilen aktivasyon sendromu için hekimleri uyarmıştır.

Psikiyatrik belirti ve bulgular arasında irritabilite, ajitasyon, anksiyetenin somatik belirtileri, panik ataklar, huzursuzluk, hostilite, agresyon, uykusuzluk, disinhibisyon, emosyonel labilite, dürtüsellik, sosyal çekilme, akatizi (psikomotor huzursuzluk), karşı gelme davranışları, hipomani / mani, paranoya veya diğer psikotik belirtiler bulunmaktadır (1) (13) (34). Aktivasyon sendromu olarak tanımlanan davranışsal yan etkiler, hareketlilik

düzeyinde artış, dürtüsellik, irritabilite, uykusuzluk ve disinhibisyonu içermektedir (11). Aktivasyon sendromunun grandiyozite, öfori ve hiperseksüalite belirtilerinin eşlik ettiği davranış ve duygudurum değişikliklerini içeren manik belirtilerden ayırt edilmesi oldukça önemlidir (35).

İrritabilite, agresyon, impulsivite veya hiperaktivitenin aktivasyon belirtisi olarak değerlendirildiği bir çalışma grubunda, bu yan etkiler hastaların %57'sinde ilacın kesilmesine neden olmuştur; bu oran daha küçük yaş çocuklarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0.02$). Bu veriler, davranışsal aktivasyonun, özellikle tanı konulmamış gençlerde, subsendromal manik belirtileri veya tanınmayan bipolar bozukluğu gösterebileceğini de düşündürmektedir.

Davranışsal Aktivasyon Sendromunun Başlangıç Zamanı

Davranışsal aktivasyonun tedavi süresinin herhangi bir diliminde ortaya çıkabileceği bildirilmiş olmasına rağmen, genellikle ilaç başlangıcından sonraki ilk 2-3 haftada ortaya çıkma eğilimindedir (36) (37).

Davranışsal Aktivasyon Sendromunun İlaç Dozuyla İlişkisi

SSGİ dozunun artırılmasının aktivasyon sendromu belirtilerini artırdığı (38) (39) ve dozun azaltılmasının aktivasyon belirtilerini azalttığını bildiren çalışmalar olmasına rağmen, aktivasyonun SSGİ dozundan bağımsız olarak ortaya çıktığını (40) ve daha düşük bir SSGİ dozunun daha fazla davranışsal aktivasyonla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (41). Literatür bilgisi ışığında konuyu bütüncül olarak değerlendirdiğimizde, çocuklarda SSGİ dozunun artırılması ile aktivasyon oranının artırdığını ve daha küçük yaşlardaki çocukların bu yan etkiye özellikle duyarlı olduğuna dair kanıtlar daha ağırlıktadır.

Davranışsal Aktivasyon Sendromunda Biyolojik Yatkınlık

Aktivasyon, ergenlere kıyasla çocuklarda iki kat daha yaygındır (7). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, aktivasyon belirtileri gelişen hastaların, aktivasyon belirtileri geliştirmeyen hastalardan anlamlı derecede daha küçük olduğunu ($p = 0.02$) ve her bir yıllık yaş artışının davranışsal aktivasyon yan etkisinin gelişim olasılığında % 27'lik bir azalmaya neden olduğunu ilişkili olduğunu bildirmiştir (42). Aktivasyon sendromunda biyolojik duyarlılık (43), SSGİ uygulanan prepubertal kemirgenlerde yapılan prelinik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalardan birinde, SSGİ uygulanan kemirgenlerde, frontal kortekste maturasyonu devam etmekte olan seratonin taşıyıcı yoğunluğunda artış olduğu belirtilmiştir (44). Desipramin ve sertralinle tedavi edilen kemirgenlerde nöradrenerjik ve seratonerjik nöroendokrin yanıtlarının araştırıldığı diğer prelinik

çalışmada ise, prepubertal yaştaki kemirgenlerin diğer yaşlarda olan kemirgenlere göre, serotonerjik ve nöradrenerjik problemlara verdiği cevapların önemli ölçüde farklı olduğu saptanmıştır (45).

Davranışsal Aktivasyon Sendromunun Prevelansı

Klinik çalışmalarda yan etkiler rutin olarak izlense de, çocuk ve ergenlerde davranışsal aktivasyonla ilgili az sayıda veri bulunmaktadır. Obsesif kompulsif bozukluğu veya depresif bozukluğu nedeniyle antidepresan tedavisi alan 82 çocuğun geriye dönük dosya tarama çalışmasında, olguların %22'sinde antidepresanlarla ilişkili davranışsal, duygusal ve psikotik komponentlere sahip yan etki geliştiği saptanmıştır (46).

OKB tanılı 24 çocuk ve ergende fluoksetin kullanımıyla ilişkili yapılan prospektif bir çalışmada, olguların %50'sinde aktivasyon belirtileri gelişmiştir (11). Anksiyete bozukluğu tanısı ile fluvoksamin başlanan 6-17 yaş arası 128 çocuk ve ergende yapılan büyük ölçekli, çok merkezli plasebo kontrollü bir çalışmada, davranışsal aktivasyon belirtileri fluvoksaminle tedavi edilen grupta %27, plasebo grubunda ise %12 olarak saptanmıştır; ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (47). Ancak, bu çalışmada, davranışsal aktivasyon belirtileri sadece motor aktivite artışı ile sınırlı tutulduğundan, aktivasyon sendromu gelişme sıklığının düşük saptanmış olabileceği belirtilmiştir. Çift kör plasebo kontrollü başka bir çalışmada, anksiyete bozukluğuna tanısı ile fluvoksamin kullanan grupta davranışsal aktivasyon belirtileri 22 ergenin 10'unda (% 45) gelişirken, plasebo grubunda 23 ergenin 1'inde (%4) gelişmiştir. 8. haftadaki ortalama fluvoksamin kan düzeyleri, yan etki gelişen olgularda, yan etki gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışma, SSGİ'lere bağlı davranışsal aktivasyon sendromu gelişen ve gelişmeyen grupta ilaç kan seviyelerini karşılaştıran tek çalışmadır (43).

Çocuklarda yapılan çift kör, plasebo kontrollü çalışmaların gözden geçirmesinde, SSGİ tedavisi sonrası gelişen aktivasyon sendromu prevelansları; çocuklarda ortalama %10.7 (plasebo grubunda %3.4) ve ergenlerde ise ortalama %2.1 (plasebo grubunda %1.9) olarak saptanmıştır (7). Sadece adolesanların dahil edildiği iki plasebo kontrollü SSGİ çalışmasında, ilaç grubunda aktivasyon oranları %3.2 (309 hastanın 10'unda), plasebo grubunda %1.0 (199 hastanın 2'sinde) saptanmıştır (48) (38). Literatür verileri, SSGİ tedavisi sonrası çocuklarda, ergenlere göre davranışsal aktivasyon oranlarının daha fazla olduğunu göstermektedir.

Aktivasyon sendromunun sıklığı, hastaların belirli alt gruplarında daha yüksektir. Yaş gruplarına göre SSGİ'lere bağlı yan etkilerin incelendiği bir gözden geçirmede;

zihinsel yetersizlik, otizm spektrum bozukluğu, Tourette sendromu ve panik bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde davranışsal aktivasyon oranlarının yüksek olduğu (%20'den fazla) belirtilmiştir (7). Çocuk ve ergenlerde antidepresan tedavisi ile ilişkili yan etkilerin incelendiği daha yeni bir meta-analiz çalışmasında (49), depresif bozukluğu olan hastalarda, belirgin duygudurum değişikliği oranının, antidepresan kullanan grupta plaseboya göre 20.5 kat daha yüksek olduğu; anksiyete bozukluğu olan hastalarda ise belirgin uyarılma-aktivasyon tepki oranlarının, antidepresan kullanan grupta plaseboya göre 3.13 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. Primer tanı analizlerine göre bakıldığında, anksiyete bozukluğundaki riskin en az depresif bozukluktaki gibi olduğu saptanmıştır. Özellikle mani-hipomani belirtilerine göre analiz edildiğinde, plasebo grubuna (%0.17) göre ilaçla ilişkili riskin (%8.19) 45 kat arttığı gösterilmiştir. Genel olarak uyarılma aktivasyon riskinin ana tanı veya sonuçtan bağımsız olarak, antidepresan grubunda (%12.9) plaseboya göre (%3.69) anlamlı düzeyde (3.49 kat) daha sık olduğu bulunmuştur.

Davranışsal Aktivasyon Sendromunda SSGİ Farmakokinetiği ve Farmakogenetiği

SSGİ'ler farklı sitokrom inhibisyon profiline sahiptir. Fluoksetin ve paroksetin güçlü bir CYP2D6 inhibitörüdür; bu nedenle sitokrom P450 2D6 izoenzimi yavaş metabolize edicilerinin, bu ilaçların klirensini azaltarak aynı dozla daha yüksek plazma kan düzeylerine yol açma olasılığı vardır (50). Major depresyon ve/veya anksiyete bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde sitalopram etkinliğini, yan etkileri ve serotonin taşıyıcı gen promoter polimorfizmi (5-HTTLPR) arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma, 5-HTTLPR ss genotipine sahip olanlarda, sl / ll genotipine sahip olanlara göre daha az ajitasyon geliştiğini göstermiştir (51). Bu bulgular, ilaç farmakokinetiği (örn., yavaş hepatik biyotransformasyon) ya da ilaç farmakodinamiğine bağlı (örn., Serotonin taşıyıcı polimorfizmleri) bireysel varyasyonların, aynı ilaçların bireyler arasında farklı reaksiyonlara neden olmalarını açıklamaktadır. Bu nedenle, ilaç dozu ve metabolizması, SSGİ'lerle tedavi edilen gençlerde aktivasyon belirtilerinin gelişiminde önemli faktörlerdir. Pediatrik yaş grubunda SSGİ farmakogenomiklerinin rolünü incelemek için daha fazla bilgi gereklidir. Böylece tedaviye başlamadan önce yapılacak olan genetik testler, klinisyenlerin yan etkilere daha duyarlı olan hastaları belirlemelerinde yardımcı olabilmektedir.

Aktivasyon sendromu, çocuklarda (% 12.1) ve ergenlerde (% 7.6) klinik çalışmalarda ilaç kesilmesinin temel nedenlerinden biri olarak belirtilmiştir (7) (39) (41). Aktivasyon belirtileri, sıklıkla doz azaltımına veya daha yavaş titrasyona cevap verir (52) ve ajanın farmakokinetiğini yansıtabilir (35).

Davranışsal Aktivasyon Sendromunun Patofizyolojisi

Davranışsal aktivasyon sendromun patofizyolojisine ilişkin birkaç mekanizma ileri sürülmektedir (21) (43). Özellikle duygudurumu henüz iyileşmeyen hastalarda, akatiziye bağlı saldırganlık, dürtüsellik ve intihar eğilimine yol açabileceği belirtilmektedir (53). Manik veya karma bir durumun varyantına geçiş de diğer olası bir açıklamadır (35). Ek olarak, SSGİ'lere bağlı aşırı uyarılma aktivasyonunun, özellikle mani veya hipomani öyküsü olmayan risk altındaki çocuklarda bipolar bozukluğun bir belirtisi olabileceği bildirilmektedir (54). Bu yan etkilerin, özellikle bipolar bozukluğun teşhis edilemediği depresyon tanılı çocuklarda (55) (56) (57), bipolar bozukluğun tanınması için klinik bir temel olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (58) (59). Son olarak, aşırı duygudurum yüksekliği, yüksek risk taşıyan çocuk ve ergenlerde SSGİ'lerin doğrudan farmakolojik bir etkisi olabileceği düşünülmektedir (43).

Aktivasyon sendromunun, azalmış serotonerjik aktivite aracılığıyla hastaların kendi davranışlarını kontrol edebilme yeteneğini bozarak kendi kendine zarar verme ile ilişkili olabileceği (9) (60) ve aktivasyonla ilişki disinhibisyonun, impuls kontrol problemlerine yol açabileceği ileri sürülmektedir (61). Preklinik çalışmalarda, SSGİ tedavisinin ilk günlerinde veya haftalarında serotonin aktivitesinde bir düşüş bildirilmezken (62); bu durumun bazı beyin bölgelerinde yer alan 5-HT2 veya 5-HT3 reseptör duyarlılığındaki değişikliklerden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (34).

Davranışsal Aktivasyon Sendromunun Klinik/Biyolojik Prediktörleri

Genetik yatkınlık ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimin, ilaçlara verilen yanıtta önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Son yıllarda, psikiyatrik bozukluk ve ilaç tedavisine verilen yanıtta epigenetik süreçlerin önemi vurgulanmaktadır. Epigenetik süreçlere dahil olduğu düşünülen mekanizmalardan biri, mikroRNA'lar (miRNA'lar) gibi kodlayıcı olmayan RNA'lar tarafından olan düzenlemedir. Psikopatolojilerde miRNA'ların rolüne ilişkin çalışmalarda, hasta insanlardan ve hayvan modellerinden veriler toplanmış ve çeşitli yaklaşımlar kullanılmıştır. Hastalardaki miRNA'ların kan düzeyleri, tedavi yanıtını öngörmek için potansiyel biyomarker olarak test edilmiştir. Kan miR-1202 düzeylerinin SSGİ'lere yanıt verenler ve yanıt vermeyenler arasında farklı olduğunu bildiren bir çalışma, özellikle miR-1202 kan seviyesinin başlangıçta daha düşük olduğunda, SSGİ tedavisine yanıt verenlerde yanıt vermeyenlere göre ilaç tedavisi sonrası miR-1202 kan düzeylerinin arttığını belirtmiştir (63). Bu durum, dolaşımdaki miR-1202 düzeylerinin olası yan etkileri predikte edebileceğini düşündürmektedir (SSGİ ile indüklenen aktivasyon sendromu dahil). Dolayısıyla, miRNA kan seviyelerinin, SSGİ ile indüklenen aktivasyon

sendromunu predikte etmede potansiyel biyobelirteçler olarak hizmet edebileceği belirtilmiştir.

2.2.2. SSGİ'lerin Tetiklediği Manik Kayma

Bilinen ilk antidepresanlardan biri olan mono-amin oksidaz inhibitörü iproniazidin, tuberküloz için tedavi edilen hastalarda öforik ve duygudurum yükselmesi ile sonuçlanan etkileri rastlantısal olarak keşfedilmiştir (64). Farklı antidepresan ilaç sınıflarının, bipolar depresif bozukluğu olan hastalar arasında manik kayma riskini karşılaştıran bir meta-analiz çalışmasında, trisiklik antidepresanların (TSA'lar) (%11.2) SSGİ'lerden daha yüksek oranlarda (% 3.7) manik kayma yaptığını saptamıştır (65). Bununla birlikte, aynı meta analiz çalışmasında unipolar depresif hastalarda manik kayma oranlarının daha düşük olduğu (yaklaşık% 1) bulunmuştur.

Manik kayma tanımlanırken, SSGİ ile indüklenen disinhibisyon belirtilerinin aktivasyon sendromundan ayırt edilmesi önemlidir; manik spektrum semptomları, aktivasyon sendromunda bulunmayan grandiyözite, hiperseksüalite ve öforinin eşlik ettiği duygudurum ve davranışsal değişiklikleri içermektedir (35).

Ulusal bir veri tabanından elde edilen verilere göre, natüralistik ve kontrollü çalışmalarda antidepresanla indüklenen manik kayma oranları %7 ile %10 arasında değişmektedir; bipolar bozukluğu (BB) olan hastalarda bu oran %67'ye kadar çıkmaktadır (6) (8). Hafif hipomanik belirtilerin, antidepresanlarla ilişkili manik kaymate daha yaygın olduğu belirtilmektedir (8).

Epidemiyolojik kanıtlar, antidepresanların tetiklediği manik kayma ile yaş arasında negatif korelasyon olduğunu ileri sürmektedir (6). Özellikle 14 yaş ve altındaki çocuk ve ergenlerde antidepresan tedavisiyle manik kayma riski daha yüksektir (66). Pediatrik popülasyonda belirtilen manik kayma oranı %5.4 olup, peripubertal çocukların en yüksek riske sahip olduğu belirtilmiştir (10-14 yaş grubunda NNH=10 iken, 15-29 yaş grubunda NNH=23) (6). Çocuk ve ergenlerde yapılan randomize kontrollü çalışmalar, tedavi sürecinde riskin %2'in altında olduğunu göstermiştir (5). Ayrıca, 15-19 yaş aralığındaki ergenlerde trisiklik antidepresanlar ile manik kayma riskinin en yüksek, daha küçük yaş çocuklarda ise SSGİ ile manik kayma riskinin en yüksek olduğu bildirilmiştir (6) (66).

Çocuk ve ergenlerde antidepresan tedavi ile yeni başlangıçlı hipomani veya mani tablosu gelişen olgu serileri rapor edilmiştir (6) (67) (68) (69). Ancak daha geniş bir tanım olan aşırı uyarılma-aktivasyon riskinin, özellikle spesifik ilaç veya plaseboyla karşılaştırılması sistematik olarak incelenmemiştir. Ayrıca, çocuk ve ergenlerde anksiyete

bozukluğu ve depresif bozuklukta, antidepresanlarla gelişen aşırı uyarılma-aktivasyon riskinin psikiyatrik tanı ile karşılaştırılmasına ilişkin veriler de yetersizdir (70).

Aşırı uyarılma ve mani belirtileri, nadiren yetişkinlerde olsa da, anksiyete bozukluğu olan genç hastalarda antidepresan tedavisi ile ilişkilendirilmiştir (71). Depresyon ve anksiyete bozukluğu tanıları ile antidepresan kullanan çocuk ve ergenlerdeki çalışmaların bir gözden geçirmesinde, antidepresan tedavisi sırasında genel olarak aşırı uyarılma aktivasyonu oranlarının hem depresif (% 11.2) hem de anksiyete (% 13.8) bozukluklarında, plaseboya göre 3-10 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (49). İlaça bağlı bu aşırı uyarılma durumlarının, bipolar bozukluğu teşhisini destekleyecek spontan duygudurum yükselmeleri ile takip edip etmeyeceğinin net olmadığı belirtilmiştir. Çocuklarda antidepresana bağlı aşırı uyarılma aktivasyonunun depresif bozukluktan ziyade, anksiyete bozukluklarında daha fazla görülmesinin bu durumu desteklediği rapor edilmiştir. Alternatif olarak, anksiyete bozukluklarında, sosyal çevreye tepkisellikte artma şeklinde aşırı uyarılma-aktivasyon riskinin artabileceği belirtilmiştir (72). Kısa süreli tedavi kullanımıyla daha az ilişkili olarak, uzun süreli antidepresan tedavisine verilen fizyolojik adaptasyonların da BB gelişme risklerini artırabileceği rapor edilmiştir (73) (74) (55) (75) (76). Ayrıca antidepresanların bipolar bozukluğu de novo indüklemeye olasılığı da mevcuttur (49) (55).

BB tanılı hastalarda depresyon genellikle mani veya hipomani belirtilerinden önce ortaya çıkmasına rağmen (70) (77) (59), anksiyete bozuklukları ya da anksiyeteli depresyonun da, BB gelişiminde öncül olabileceği belirtilmiştir (71) (78) (79). Anksiyete bozukluğu olan özellikle genç erkek hastalarda, antidepresan ile tedavi sırasında yeni başlangıçlı mani veya hipomani gelişme riskinin, anksiyete bozukluğu olmayanlara göre birkaç kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (80). Bununla birlikte, anksiyete bozukluğu olan yetişkin hastalarda antidepresan tedavi ile manik kayma ve aşırı uyarılma riskinin daha az yaygın olduğu saptanmıştır (71). Antidepresanlarla tedavi edilmeyen anksiyete bozukluğu olan genç hastalarda, spontan duygudurum bozukluğu riskinin (% 9.27), depresif bozukluk olgularından yaklaşık 5 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (49). Bu bulgu, çocuk ve ergenlerde anksiyete bozuklukları ve BB arasındaki ilişki ile uyumlu saptanmıştır.

Çocuklarda antidepresan tedavisi ile ilişkili hipomani-maninin mekanik ve prognostik önemini açıklığa kavuşturmak için, bu tür yan etkiler geliştiren olguların uzun süreli takibinin önemi vurgulanmaktadır. Strober ve arkadaşları (81), çeşitli antidepresan ve antipsikotiklerle tedavi alan majör depresyon tanılı 60 adölesanı 4 yıl süre ile takip etmişlerdir. Olguların %20'sinde, antidepresan tedavisi sırasında hipomani- mani tablosu

geliştiği için BB tanısı konulduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde Akiskal ve arkadaşları (82), yaklaşık 3 yıl boyunca unipolar depresyon tanısı almış 206 ergen ve yetişkin hastayı takip etmişlerdir. Bu çalışmada antidepresan ile tedavi sırasında hastaların %8.7'sinde hipomani geliştiği rapor edilmiş olup, bu olguların tümünün daha sonra BB tanısı aldıkları belirtilmiştir. Daha yakın zamanlarda Martin ve arkadaşları (6), antidepresan ile tedavi edilen 5-29 yaş arası 87.000'in üzerinde depresif genç hastanın %5.4'ünde mani-hipomani tablosunun geliştiğini ve tedavi olmayanlarda riskin 3 kat daha düşük olduğunu belirtmişlerdir.

2.2.3. Suisidalite

Pediyatrik hastalar için uygulama kılavuzları, depresyonun akut aşamasında birinci basamak tedavi olarak SSGİ'leri önermektedir (83). Birleşik Krallık'ta paroksetin kullanan yetişkin ve pediyatrik hastaların intihar düşüncesi ve intihar davranışı ile ilgili uzun yıllara ait kapsamlı anekdot raporları sonrasında, 2003 yılında İngiltere İlaç ve Sağlık rnleri Düzenleme Kurumu (MHRA) tarafından antidepresan ilaçların güvenliğine yönelik bir araştırma başlatılmıştır (84). Paroksetin reticisi GlaxoSmithKline, ilaçların genç hastalardaki endikasyonlarını genişletmek amacıyla MHRA'ya klinik çalışma verilerini sunduğunda (84), ocuk ve ergenlerde majör depresif bozukluğun tedavisinde paroksetin kullanımıyla ilgili hem güvenlik hem de etkinlikle ilgili ciddi endişeler ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak GlaxoSmithKline, MHRA ve Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 'ya sunulan pediyatrik paroksetin denemelerinde “intiharla ilgili” advers olayları değerlendirmek için post-hoc analizler yürütmüştür. Mevcut verilerin bu post-hoc analizlerinde, paroksetin tedavisi ile ilişkili intihar davranışında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu bildirilmiştir. Sonuç olarak, MHRA, FDA ve Avrupa Tıbbi rnlerin Değerlendirilmesi Ajansı (EMA), majör depresif bozukluk (MDB) için antidepresan ilaçlarla tedavi edilen genç hastalarda, intihar eğilimine ilişkin halk sağlığı tavsiyeleri yayınlamıştır. Spesifik olarak, bu raporlar, genç hastalarda kullanım için henüz onaylanmamış bir ilaç olan paroksetinin, çocuklarda ve ergenlerde depresyon tedavisi için reçete edilmemesini ve mevcut paroksetin alan bireylerin ilaç kullanımını derhal bırakmasını tavsiye etmiştir (85) (86).

Paroksetin verilerinin kapsamlı gözden geçirilmesinin ardından diğer SSGİ'lere ilişkin artmış intihar eğiliminde olasılığı incelenmiştir. Healy ve arkadaşlarının yaptığı bir gözden geçirme çalışmasında, Birleşik Krallık'taki klinisyenlere ocuk ve ergenlerde fluoksetin dışında herhangi bir SSGİ kullanmamaları konusunda tavsiyelerde bulunulmuştur (87). Bu konuyla ilgili yapılmış bir meta-analiz çalışmasında, SSGİ'lerin

intiharla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmamasına rağmen, çocuk ve ergen yaş grubunda intihar davranış veya düşüncesinde plaseboya göre 2 kat artışa neden olduğu saptanmıştır (13). Buna göre, 2004 yılının Ekim ayında, FDA intihar riski olasılığına ilişkin, pediatrik hastalarda kullanılan tüm antidepresanların etiketlenmesine bir “kara kutu” uyarısı eklenmesi talimatını vermiştir. Bu durum, antidepresanların reçete edilmesine ilişkin birçok endişeyi gündeme getirdiğinden, antidepresanların reçeteleme oranlarında bir azalma olmuştur (88).

Suisidalite ile ilişki yan etkiler 5 kategoride sınıflandırılmıştır: intihar girişimi, intihar davranışına yönelik hazırlık girişimi, intihar düşüncesi, niyeti bilinmeyen kendine zarar verme ve kendine zarar verme konusunda yeterli bilgi olmayan yaralanma olayları (13). Bu beş kategori daha sonra “intihar davranışı ya da düşüncesi” (intihar girişimi, intihar davranışına yönelik hazırlık girişimi, intihar düşüncesi) ya da daha az “olası intihar davranışı ya da düşüncesi” (niyeti bilinmeyen kendine zarar verme ve kendine zarar verme konusunda yeterli bilgi olmayan yaralanma olayları) olarak sınıflandırılmıştır (13).

Antidepresanların, intihar düşüncesi ve intihar davranışını hangi mekanizmalarla arttırdığı henüz bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar, aktivasyon sendromunun suisidalite ile ilişkili olduğunu önerse de, bu konudaki kanıtlar yetersizdir (89). Söz konusu bu çalışmalarda, antidepresanların duyarlı bireylerde “davranışsal toksisite” yaptığı (90) ve antidepresanların tetiklediği anksiyete, irritabilite, ajitasyon ve insomnia gibi davranışsal aktivasyon belirtilerinin suisidaliteye neden olduğunu öne sürülmüştür (49). Gençlerde yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmaların bir gözden geçirmesinde, suisidalite ile aktivasyon arasındaki ilişki desteklenmiştir (7). Bu gözden geçirmede, aktivasyon sendromu gelişen olgularda, suisidaliteye 2 ya da 3 kat daha fazla yatkınlık olduğunu gösterilmiştir (7). Bu ilişki, aktivasyon sendromundaki gibi, suisidalite riskinin de antidepresan tedavinin ilk haftasında daha yüksek olmasına ilişkin bulgularla desteklenmiştir (91). Bununla birlikte 439 ergenin yer aldığı 36 haftalık randomize kontrollü TADS çalışması karşıt sonuçlar vermiştir (92). TADS çalışmasının bir amacı, suisidal olaylar öncesinde antidepresanların tetiklediği davranışsal aktivasyon sendromun olası indikatörlerini tanımlamaktır. Suisidal olaylardan önceki 2 hafta içerisinde akatizi, uykusuzluk, duygudurum dalgalanması ve irritabilite belirtilerinde artışa dair bir kanıt bulunamamıştır. Bu durum SSGİ’ler sonrası gelişen davranışsal aktivasyonun, suisidal olayların tetikleyicisi olmadığını düşündürmektedir.

Akatizinin ortaya çıkmasında tipik olarak antipsikotik ajanların rolü bilinirken, SSGİ’lerle ilişkili akatizi verileri de literatürde mevcuttur (61) (54). Akatizi ve suisidalite

arasında bir bağlantı olduğu ileri sürülmektedir (61) (54). Akatizi genellikle aktivasyon sendromunun bir bileşeni olarak bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu iki fenomen, antipsikotiklerle indüklenen akatizi ile aynı değildir. Antipsikotiklerle indüklenen akatizide bilinen bir nöroreseptör mekanizması mevcutken, SSGİ ile indüklenen aktivasyon sendromunda dopamin rolü henüz bilinmemektedir.

İlk olarak 1960'da Mayer-Gross tarafından tanımlanan “energizing fenomen”inin aktivasyon sendromundan ayırt edilmesi önemlidir (49). Bu fenomen, depresif bir hastanın (özellikle psikomotor retardasyonu olan bireyler) intihar düşüncesi barındırması, ancak kendine zarar verme eylemini gerçekleştirecek enerjisinin olmaması durumunda tanımlanmaktadır. Bu fenomen, antidepresan tedavinin erken evresinde, hastanın enerjisi arttığını; ancak depresif duygudurumu henüz ortadan kalkmadığından, hastanın intihar eylemini gerçekleştirme riskinin daha yüksek olduğunu ileri sürmektedir. Bu bağlamda, antidepresan ile tedavinin kendi başına intihar eğilimi oluşturmadığı, bunun yerine eksik enerjiyi yerine getirdiği belirtilmektedir.

FDA tarafından lisanslı randomize kontrollü çalışmaların bir meta-analiz çalışmasında, 25 yaş altındaki yetişkinlerde intihar olaylarının artmış olduğunu (OR:1.62), ancak 25 ila 64 yaş (OR:0.87) ve 65 yaşından büyük olanlarda (OR:0.37) koruyucu bir etki gösterdiğini belirtmiştir (93). Bu duruma ilişkin farklı hipotezler öne sürülmektedir:

1. Antidepresan tedavinin gençlerde bipolar bozukluk için yatkınlık oluşturmasının, olası karma bir durumu tetiklemesiyle intihar riskini artırabileceği belirtilmiştir (94). Antidepresan ile tedavi edilen daha küçük yaş çocuklarda, antidepresan ile ilişkili manik kayma riskinin arttığı saptanmıştır (6). Bir meta-analiz çalışmasında, plaseboya kıyasla antidepresan ile tedavi edilen depresif gençlerde manik kayma riskinin %0.45'e karşı %10 olduğunu ileri sürülmektedir (49).
2. Ergenlik döneminden yetişkinliğe geçişteki gelişimsel farklılıklar, antidepresanlarla meydana gelen farklı yan etkileri açıklayabilmektedir. Genç bireylerde prefrontal korteks myelinizasyonun tamamlanmamış olması (95) ve 5HT1A ve 5HT2A seratonerjik reseptör yoğunluğunun fazla olması impulsiviteye yatkınlık sağlamaktadır (96). Yüksek 5HT1A reseptör oranları, daha yüksek “ölümcül intihar girişimleri” (97) ve “antidepresanlara yanıtızsızlık”la (98); bununla beraber yüksek 5HT2A oranları ise gençlerde intihar davranışı için önemli risk olan “impulsif agresyon”la ilişkilendirilmiştir (99).

3. Yüksek doz ilaç konsantrasyonlarının daha iyi tedavi yanıtıyla ilişkili olabileceği ve ergenlerde kısa etkili ve düşük doz antidepresan kullanımının daha sık çekilme belirtilerine neden olduğu belirtilmiştir (100). Bu konuyla ilişkili yapılan bir araştırma raporunda, ergen depresyon tedavisinde kullanılan 7 antidepresan için ilaç yarı ömrü ile intihar olayları arasındaki ilişki incelenmiş ve ilaç yarı ömrü ile suisidalite oranları arasında negatif korelasyon ($\rho = -0.79$) saptanmıştır (101). Buna rağmen, literatürde uzun yarılanma ömrüne sahip fluoksetinle tedavi edilen olgularda fluoksetinle ilişkili intihar olayları geliştiğine dair veriler bulunmaktadır.
4. İntihar olayları yetişkinlerde daha çok depresyonla, genç bireylerde ise madde kullanımı ve impulsif agresyonla ilişkilendirilmiştir (102). Fluoksetinle ilişkili bir meta-analiz çalışmasında, fluoksetin tedavisi sonrası ergenlerde ve erişkinlerde depresif belirtilerde benzer bir düşüş görülmekle birlikte, depresyondaki azalma ile intihar düşüncesindeki azalma arasındaki korelasyon sadece yetişkinlerde gözlenmiştir (15). Bu da antidepresanların yetişkinlerde intihar olaylarına karşı koruyucu olmasını açıklamaktadır (93).
5. Antidepresanların uykuyu kötü yönde etkileyebileceği bilinmektedir. Uykusuzluk ise intihar davranışı için potansiyel bir risk faktörüdür (103).

SSGİ Uyarısı Sonrası Depresyon ve Tanı Oranları

İlaç düzenleme kurumlarının antidepresanlara yönelik “kara kutu” uyarısı sonrasında, çocuk ve ergenlere depresyon tanısı koyma oranları azalmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, pediatrik yaş grubunda depresyon tanısı koyma sıklığı 1999-2004 yılları arasında, her 1000 hastada 3'den 5'e yükselmişken; 2005 yılı sonrası bu oranlar keskin bir şekilde azalmış ve 1999 yılındaki seviyelerine düşmüştür (88) (104).

SSGİ Uyarısı Sonrası Reçete Yazma Oranları

Düzenleyici kurumların faaliyetlerinden önce, Kuzey Amerika (3), Birleşik Krallık (105) ve Avrupa'nın diğer bölgelerinde (106) SSGİ'lerin ve diğer antidepresanların çocuk ve ergenlerde reçete edilme oranları giderek artmaktaydı. Ancak, bu uyarıların yayınlanmasından sonra, çocuk ve ergenler arasında antidepresan reçete oranları anlamlı oranda azalmıştır (88) (107). Bu konuyla ilgili yapılmış bir gözden geçirmede, 2002-2006 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde 5-21 yaşları arasında daha önce tedavi almamış hastalar arasında antidepresan kullanımında %47'lik bir azalma olduğu, daha önce antidepresan kullanan hastalarda ise bu oranın yaklaşık aynı kaldığını bildirilmiştir (108).

Reçete yazma oranlarındaki değişiklikler, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki klinisyenler arasında farklılık göstermiştir. Aslında, bu değişim psikiyatrist olmayan hekimler arasında en fazla gözükmiştir. Olfson ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada (109) 16 Ekim 2004'ten 31 Aralık 2005'e kadar olan dönemde psikiyatrist olmayan hekimler arasında 6-17 yaş arası çocuk ve ergenler için antidepresan reçeteleme oranlarında anlamlı bir azalma saptamışlardır. Ek olarak Bhatia ve arkadaşları (110), pediatristlerin %15'inin, aile hekimlerinin %3.9'unun çocuk ve ergen yaş grubu hastalarını artık antidepresanlarla tedavi etmediklerini rapor etmiştir. Aynı zamanda bu oranın psikiyatristler arasında %0.8 olduğunu bildirmişlerdir. FDA uyarılarının bir sonucu olarak, reçete yazan klinisyenler, ebeveynlerin %14 ila %22'sinin ve pediatrik hastalarının yaklaşık %9'unun antidepresanlarla tedaviyi reddettiğini bildirmişlerdir (110) (111).

Pamer ve arkadaşları (112) 2003'teki paroksetin ile ilişkili uyarı sonrası, ABD'de tüm yaş grupları arasında paroksetin dışındaki SSGİ'lerin reçetelenme oranlarında hafif bir artış olduğunu belirtirken, Olfson ve arkadaşları (109) paroksetin dışındaki SSGİ kullanımının önemli ölçüde azaldığını ileri sürmüştür. Ancak, 2004 yılında FDA Danışma Komitesi Toplantısı'nın ardından Pamer ve arkadaşları (112) çocuklar ve ergenler arasında tüm antidepresanların kullanımında bir azalma gözlemlemişlerdir. Beklendiği gibi, 2003 yılında paroksetin uyarısı sonrası Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocuk ve ergenler arasında en fazla paroksetinin kullanımı azalmıştır (109). Paroksetin kullanımındaki en büyük düşüş yaklaşık %34 oran ile 6-12 yaş grubu arasında olmuştur (112). Tersine, antidepresanlarla ilişkili uyarı sonrası, antidepresan kullanıcılarının reçete ettiği fluoksetin oranı artmıştır (110). Bir veri tabanına göre, antidepresanlar ile tedavi edilen çocuklar ve ergenlerde, fluoksetin reçete edilme yüzdesi, 2003 ve 2005 yılları arasında %13 ila %28 oranında artmıştır (113).

ABD'deki benzer eğilimler Kanada ve Avrupa'nın bazı bölgelerinde de kaydedilmiştir. Kanada'da yapılan antidepresan reçeteleme oranlarına ilişkin bir gözden geçirmede, 20 yaş ve altındaki bireyler arasında paroksetin kullanımında azalma olduğu belirtilmiştir (114). Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada, 2002 ve 2004 yılları arasında, çocuk ve ergenler için antidepresan reçeteleme oranlarında anlamlı bir azalma ($p < 0.001$) kaydedilmiş olup, fluoksetin hariç, diğer SSGİ tedavilerinin başlanmasında %48'lik bir azalma olduğu belirtilmiştir (105). Bununla birlikte bu çalışma, fluoksetin ve SSGİ dışı antidepresan tedavisi başlanma oranlarının sabit kaldığını ve diğer SSGİ kullanımındaki azalmaya karşın önemli ölçüde artmadığını saptamıştır. Ayrıca, 2004 - 2006 yılları

arasında, 12-19 yaş aralığındaki hastalarda, tüm SSGİ reçeteleme oranları yaklaşık %58 azalmıştır (115).

SSGİ Uyarıları Sonrası Suisid Düşüncesi ve Suisid Oranları

Düzenleyici kurumların uyarılarından önce genç hastalardaki antidepresan reçeteleme oranlarının artış gösterdiği ve beraberinde Amerika Birleşik Devletleri, Birleşik Krallık ve Avrupa'nın bazı bölgelerinde çocuk ve ergenlerde intihar oranlarında bir düşüş olduğu belirtilmiştir (116) (106) (117) (118). Birleşik Krallık'ta, 10-19 yaş arası çocuk ve ergenlerde genel nüfusta intihar oranlarının 1997 ve 2003 arasında %28 oranında azaldığı saptanmıştır (117). 1999 ve 2003 yılları arasında 10-19 yaş grubunda intihar oranları ABD'de 4.46 / 100.000 iken; 2003 ve 2004 yılları arasında, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), çocuk ve genç erişkinlerde intihar oranlarında %8'lik önemli bir artış olduğunu bildirmiştir (119). Ancak daha yakından incelendiğinde, 10-19 yaş grubu çocuk ve ergenlerdeki intihar oranlarının 1999'dan 2004'e ve 2004'ten 2009'a kadar nispeten sabit kaldığı belirtilmiştir (120).

2005'ten sonraki birçok çalışma, artan intihar oranlarının, azalmış antidepresan reçete oranları ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (106) (116) (121). Gibbons ve arkadaşları, 2007'de ABD ve Hollanda'da çocuk ve ergenler ile yetişkinler arasında düzenleyici kurumların uyarılarının öncesi ve sonrası intihar yaygınlığını karşılaştırmıştır (106). Bu karşılaştırmada, çocuk ve ergenlerde, antidepresan reçeteleme oranlarının azalması ile artmış intihar riski arasında bir ilişki ortaya çıkmıştır. ABD'de 1998'deki 100.000'de 4.4 olan intihar oranlarının, 2003'de 100.000'de 2.83'e azaldığı bildirilmiştir (106). Bu 15 yıllık periyodda, çocuk ve ergenlere SSGİ reçeteleme oranları önemli oranda artmıştır. Buna rağmen, 2003-2004 yılları arasında çocuk ve ergenlerde intihar oranları %14 artmıştır. Bu artmış intihar oranı, çocuk ve ergenlerde antidepresan kullanımındaki azalma ile uyumlu saptanmıştır (106). Ayrıca Gibbons ve arkadaşları, 20 yaşın altındaki kişilerde intihar oranlarında %49'luk bir artış olduğunu bildirirken, aynı zamanda aynı yaş grubunda SSGİ reçeteleme oranlarında düşüş olduğunu göstermiştir (106). Her iki ülkede antidepresanlar reçete oranlarının artmaya devam ettiği ve 60 yaş ve üzerindeki yetişkinlerde intihar oranlarının azaldığı belirtilmiştir (106). Benzer şekilde Kanada'da yapılan bir çalışmada, düzenleyici kurumların uyarısından sonra 5-17 yaş grubu çocuk ve ergenler arasında tamamlanmış intihar oranlarının % 25 arttığı; ancak, intihar girişimi oranındaki bu değişimin anlamlı olmadığı belirtilmiştir (121).

Düzenleme sonrası genç hastalarda antidepresan reçeteleme oranlarında azalmayla birlikte bu yaş grubunda intihar oranları artarken, intihar düşüncesinin yaygınlığı

artmamıştır (122). Aslında, intihar düşüncesi prevalansı 2003'ten sonra nispeten sabit kalmaya devam etmiştir. Adölesanlarda suikid düşüncesi ve girişimlerinin korelasyon ve prevalans oranlarının karşılaştırıldığı bir çalışma, 12-17 yaş grubu çocuk ve ergenlerdeki intihar düşüncesi oranlarının 1995'te %12.7'den 2005'te %10.9'a düştüğünü, azalmanın kadınlara göre erkeklerde daha fazla olduğunu belirtmiştir (122).

Suikid Davranışı ve Suikid Riskinde Prediktörler

Çocuk ve ergenlerde suikidal davranışlara ilişkin veriler, çok merkezli çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmalar olan TADS (Treatment for Adolescents with Depression Study) (92) (48), TORDIA (The Treatment of SSRI-Resistant Depression in Adolescents) (123) (124), TASA (The Treatment of Adolescent Suicide Attempters) (125) ve ADAPT (Adolescent Depression Antidepressant and Psychotherapy) (126) (10) çalışmalarından elde edilmiştir.

TADS çalışmasında MDB tanılı adölesanlarda (12-17 yaş) fluoksetin monoterapisi, bilişsel davranışçı terapi (BDT), BDT ve fluoksetin kombinasyonu ve plasebonun etkinliği karşılaştırılmıştır. Son 6 ayda tıbbi müdahale gerektiren intihar girişimi, aktif intihar düşüncesi ve/veya planı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmanın 12 haftalık akut fazında hastaların %1.6'sı (n = 7), 36 haftalık uzun dönem etkinlik fazında ise %10.0'u (n=44) en az bir intihar girişiminde bulunmuştur (92). İntihar olayı yaşayan 44 hastanın %73'ünde, intihar olayını predikte eden durumun, son 2 hafta içerisinde akut kişilerarası çatışmanın varlığı olduğu saptanmıştır (92). İntihar olaylarının diğer prediktörleri ise, başlangıçta intihar düşüncesinin ve depresyon şiddetinin daha yüksek seviyede olması, persiste eden depresyon ve depresif belirtilerde minimal iyileşme olarak belirtilmiştir. İntihar olaylarında tedavi kolları arasında fark olmayıp, intihar olayına kadar geçen süre değişken olarak bulunmuştur (92). Ayrıca, TADS çalışması süresince tamamlanmış intihar olmamıştır (92) (48).

TORDIA çalışmasında MDB tanılı 12-18 yaş aralığındaki 334 adölesan, ikinci farklı bir SSGİ, venlafaksin, ikinci SSGİ ile kombine BDT ve venlafaksinle kombine BDT gruplarına randomize edilmiştir (127). TORDIA çalışmasında aktif intihar eğilimi olan hastalar dışlanmamıştır ve katılımcıların yaklaşık %60'ının klinik olarak anlamlı intihar düşüncesine sahip oldukları saptanmıştır (123). 2003 yılında paroksetin ve venlafaksin ile ilgili FDA uyarılarından önce (TORDIA çalışmasına aktif olarak katılma zamanı), intihar düşüncesi ve kendine zarar davranışı TORDIA katılımcılarının spontan bildirimleriyle izlenirken, FDA uyarısı sonrası tüm katılımcıların intihar düşünce ve davranışı sistematik şekilde her hafta takip edilmiştir (123) (128). TORDIA çalışmasında katılımcılarının

hiçbirinde tamamlanmış intihar bulunmazken, katılımcıların %14.4'ünde (n=48) 58 intihar olayı, %9.3'ünde ise (n=31) 50 intihar amaçlı olmayan kendine zarar verme davranışı meydana gelmiştir. En az bir intihar olayı yaşayan 48 katılımcının % 35.4'ü (n = 17) intihar girişiminde bulunmuştur (124). Sistemik takip sonrası, daha fazla intihar olayı ve intihar amaçlı olmayan kendine zarar verme davranışı saptanmıştır. İntihar olayları prediktörlerinin, başlangıçta yüksek düzeyde intihar düşüncesi, aile çatışması ve alkol-madde kullanımını olduğu bildirilmiştir (124). Yazarlar, tedavinin erken döneminde duygusal düzenleme ve aile çatışmasını doğrudan hedef alan müdahalelerin, ciddi MDB'si olan ergenlerde suicidal olayların ortaya çıkmasını azaltmada başarılı olabileceği sonucuna varmışlardır.

ADAPT çalışması, 11 - 17 yaş grubu depresif bozukluğu olan ergenlerde, tek başına SSGİ ve klinik bakım ile karşılaştırıldığında klinik tedavinin yanı sıra kombinasyon tedavisinin (BDT ve bir SSGİ) kısa süreli etkinliğini değerlendirmiştir (26). ADAPT çalışması, aktif intihar düşüncesi ve kendine zarar verme davranışı bulunan ergenleri dışlamamıştır. 208 katılımcının %92.3'ü (n = 192) MDB tanı kriterlerini karşılamıştır (126). Çalışmada kullanılan birincil SSGİ fluoksetin olup; fluoksetin etkisiz olduğunda veya yan etki geliştirdiğinde, diğer SSGİ'ler kullanılmıştır. Ayrıca, randomizasyonda farklı bir SSGİ alan hastaların, aynı ilaçlarına devam ettikleri ve bu ilaç etkisiz olduğunda, dozunun arttırıldığı ya da yerine fluoksetin başlatıldığı belirtilmiştir. Başlangıç değerlendirmesinden önceki ayda, MDB'li hastaların %17'si en az bir intihar girişiminde bulunmuşken, ADAPT çalışmasının 28 haftalık takibinde katılımcıların % 30'u en az bir intihar girişimde bulunmuştur. Ayrıca, katılımcıların % 36'sında, başlangıçtan önceki ay içerisinde en az bir intihar amaçlı olmayan kendine zarar verme eylemi bulunurken, çalışma sırasında katılımcıların % 37'sinde en az bir kendine zarar verme eylemi gerçekleşmiştir (126). Depresif semptomların düzelmesi veya kötüleşmesi açısından tedavi grupları arasında fark saptanmazken; her iki tedavi grubunda intihar eğilimi ve kendine zarar verme belirtilerinin zaman içinde azaldığı belirtilmiştir. ADAPT çalışmasında intihar girişimlerini en güçlü predikte eden faktörlerin, tedavi öncesi intihar amaçlı olmayan kendine zarar verme öyküsü, başlangıçta yüksek intihar eğilimi ve bozulmuş aile işlevselliği öyküsü olduğu belirtilmiş olup (126), TORDIA çalışmasındakilere benzer yordayıcılar saptanmıştır (124).

Yakın zamanda intihar girişiminde bulunan klinik olarak depresif ergenlerin sistematik tedavisinde uygulanabilirliğin değerlendirilmesi için TASA çalışması tasarlanmıştır (129). TASA çalışmasında son 90 gün içerisinde intihar girişiminde bulunan

12-18 yaşları arasında MDB (n = 106), distimik bozukluk (n = 1), tanımlanmamış depresyon bozukluğu (n = 4) veya MDB ve distimik bozukluk (n = 13) tanısı olan ergenler yer almaktadır. Katılımcılar, biri SSGİ, biri intihar önleme odaklı BDT ve diğeri SSGİ ile BDT kombinasyonu olan 3 tedavi grubuna ayrılarak 6 ay takip edilmiştir (129). TASA çalışması katılımcılarının büyük bir kısmı kombinasyon terapisi almıştır. Kombinasyon terapisi alan grupta, suicidal olmayan depresif ergenlerle kıyaslanabilir düzeyde, depresyonlarının remisyona girdiği ve düzeldiği belirtilmiştir (129). İntihar olaylarının yaklaşık %40'ı çalışmanın ilk 4 haftası içerisinde, %83'ü ise 12 hafta içerisinde meydana gelmiştir (129) (125). TASA çalışmasında intihar olaylarını predikte eden durumların; yüksek düzeyde intihar düşüncesi, ihmal öyküsü, daha önce iki veya daha fazla intihar girişimi, indeks intihar girişiminin daha az ölümcül olması ve kötü aile uyumunun olduğu belirtilmiştir (125).

SSGİ'lerle İlişkili Suisidaliteye Dair Son Gelişmeler

Son yıllardaki araştırmalar, Hammad ve arkadaşlarının (13) bildirdiğinden farklı veriler sunarak, antidepresanların pediyatrik hastalarda FDA tarafından bildirilen düzey kadar intihar eğilimini artırmadığını ve pediyatrik yaş grubu depresyon tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir (15) (16). FDA analizlerini takiben Bridge ve arkadaşları, pediyatrik MDB (n = 15), obsesif-kompulsif bozukluk (OKB; n = 6) ve OKB dışı anksiyete bozukluklarını (n = 6) içeren 27 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, antidepresanların intihar düşüncesi / intihar girişimi ile ilgili etkinlik ve riskini değerlendirmiştir. 15 pediyatrik MDB çalışmasının analizi, plaseboya kıyasla antidepresanlar ile intihar düşüncesi / girişiminin %0.9'luk (fakat anlamlı olmayan) artmış risk farkına işaret ettiğini göstermiştir. Klinik çalışmalar sırasında tamamlanmış intihar gerçekteşmemiştir. Ayrıca, Bridge ve arkadaşları, antidepresanların plaseboya kıyasla pediyatrik MDB tedavisinde orta derecede etkili olduğunu ve antidepresanların yararlarının intihar düşüncesi / intihar girişimi risklerinden daha fazla olduğu saptamışlardır (16).

Pediyatrik hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışmaların reanalizi, fluoksetin tedavisi ile artmış intihar riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını ortaya koymuştur; yani, fluoksetin ile tedavi edilen hastaların plasebo ile tedavi edilen hastalara göre intihar eğilimi riski daha yüksek saptanmamıştır. (15). Her iki tedavi grubu için de depresyon şiddeti ve intihar riski benzer saptanmıştır. Daha da önemlisi, çocuk ve ergenlerde depresyon semptomları, fluoksetin alan grupta plasebo alanlara göre daha hızlı azalmıştır. Ayrıca analizler, intiharın yetişkin ve çocuklar arasında farklılaştığını öne sürmektedir. Daha spesifik olarak, yetişkinlerdeki intihar riskinin, depresyon şiddetiyle

yakından ilişkili olduğu; gençlerdeki intihar davranışının ise, TADS çalışmasında belirtildiği gibi aile sorunları ve akran çatışmaları ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir (92) (48).

2.2.4. SSGİ'lerin Tetiklediği Apati/Amotivasyonel Sendrom/Frontal Lob Belirtileri

Son on yılda SSGİ tedavisi gören bir grup hastada amotivasyonel sendrom bildirilmiştir (130). Bu fenomen SSGİ'lerin tetiklediği apati, amotivasyonel sendrom, frontal lob belirtileri, duygusal küntlük ve ilaçların tetiklediği kayıtsızlık gibi farklı isimlerle tanımlanmaktadır (131). Amotivasyonel sendrom; uzun süreli planlar yapıp yürütme kapasitesinde azalma, engellemeyle başa çıkma zorluğu ve motivasyon eksikliği ile karakterize bir klinik tablodur. Hastalar “duygusal hissizlik veya körelme, hiçbir şeyi umursamamak, tembellik, pasiflik ve boş hissetme” şeklinde bu durumu tarif etmektedirler. Bu yan etkinin doz bağımlı ve geri dönüşümlü olduğu, ancak sıklıkla fark edilmediği belirtilmiştir (132). Belirtilerin silik olması ve gecikmiş başlangıç nedeniyle daha az tanınmaktadır ve bu fenomen için bildirilmiş bir prevalans verisi yoktur. Bu fenomen yetişkinlerde olduğu gibi, adölesanlarda da sosyal ve akademik zorluklara neden olmaktadır (132).

Her ne kadar genel olarak apati, kayıtsızlık olarak tanımlansa da, bir klinik tanımın daha spesifik olması gereklidir, çünkü açık bir kayıtsızlığın (örneğin; intoksikasyon, sedasyon) ilgisizlik olarak kabul edilmeyeceği birçok durum vardır. Marin, apati tanımını şöyle önermiştir: bir bilişsel bozulma, duygusal sıkıntı veya azalmış bilinç düzeyine atfedilemeyen bir motivasyon eksikliğinin bulunduğu sendrom (133). Bu tanıma göre, şu durumların apati ayırıcı tanısında bulunduğu öne sürülmektedir: delirium, demans, akinezi, umutsuzluk, moral bozukluğu. Özellikle esrar kullanımı da amotivasyonel sendrom tablosuna katkıda bulunabilmektedir. Esrarın çekilme belirtileri, tipik olarak kayıtsızlıktan ziyade irritabilite, anksiyete ve somatik semptomlarla karakterizedir (134). Buna rağmen, kronik esrar tütünü ile düşük motivasyon arasında bir ilişki tanımlanmıştır ve esrarın akut ve uzun süreli etkileri üzerine yapılan sistematik araştırmalarda; esrarın kısa süreli bellek, çalışma belleği ve seçici dikkat üzerine olumsuz etkileri belgelenmiştir (135). Bu nedenle, ergenlerde bir amotivasyonel sendromunu değerlendirirken esrar kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır.

Tüm SSGİ'lerle amotivasyonel sendrom görülebilmektedir. Düşük dozlara göre yüksek dozlarda daha yaygındır. Aynı hastaların monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepressanlar hatta klomipraminle dahi tedavi edildiğinde bu amotivasyonel belirtileri göstermedikleri kaydedilmiştir (130). Amotivasyonel sendrom teoride daha uzun

yarılanma ömrüne sahip fluoksetin ile tedavinin geç döneminde ortaya çıkmaktadır. Ancak herhangi bir SSGİ ile genellikle 6-8 haftalık tedavi sonrası meydana gelmektedir. Semptomların ilk ortaya çıktığı doz farklıdır; örneğin fluoksetin için 10 mg kadar düşük veya 40 mg kadar yüksek doz aralığında değişmektedir (132).

SSGİ'lerle ilişkili apati, tanıya özgü olmamakla birlikte; panik bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk ve depresyon tedavisi sırasında ortaya çıkabilmektedir. Genellikle sedasyon, hipomani veya diğer yan etkilerin yokluğunda oluşmakta ve gecikmiş bir başlangıç eğilimi göstermektedir. Veriler, hastalarda apatiyle ilişkili belirtilerin SSGİ dozunda bir azalma ile gerilediğini göstermektedir (136). Ayrıca, tek proton emisyonlu bilgisayarlı tomografi ile kanıtlanan serebral kan akımı değişiklikleri ve nöropsikolojik testte ortaya konan değişikliklerin paterni; söz konusu etkinin, yoğun anksiyetenin azalmasından ziyade tersine çevrilebilir bir frontal lob sendromu hipotezi olduğunu desteklemektedir (130).

SSGİ'lerle ilişkili apatinin kolaylıkla gözden kaçtığı ve özellikle depresyonlu hastalarda ilaçlara yanıt vermeme şeklinde yorumlandığı bildirilmiştir (132). Bu durum, bazen ilaç dozunun artırılmasına neden olarak apati belirtilerini şiddetlendirmektedir. Depresyon ve apati ayrımı önemlidir. Depresif hastalarda anhedoni ve azalan aktiviteye genellikle afektif belirtiler ve subjektif bir kayıtsızlık eşlik ederken, SSGİ ile indüklenen apatide bu durum görülmemektedir (137). Bir hasta, SSGİ sonrası amotivasyonel sendrom deneyimin, önceki depresyon dönemlerinde yaşadığı motivasyon eksikliğinden farklı olduğunu belirtmiştir (136). Bir diğer hasta ise, apati duygularının depresyonla hiçbir ilişkisi olmadığını belirtmiştir (136). Böyle bir etki yaşayan birkaç adolesan hasta ise "ilgisiz kaldığı" veya "iyi" olduğunu düşündüğü bildirilmiştir (132). Ayrıca SSGİ dışı ilaçlar da apati benzeri belirtilere neden olabilmektedir; örneğin antipsikotik ile indüklenen duygusal küntlemeye ekstrapiramidal belirtiler ve/veya bilişsel yan etkiler eşlik etmekteyken, SSGİ'lerin tetiklediği apatide hastanın motivasyon ve davranış değişikliklerine bu durumlar eşlik etmez.

Hoehn – Saric ve arkadaşları, fluvoksamin ve fluoksetin tedavisi sırasında apati, kayıtsızlık, inisiyatif kaybı ve eş zamanlı sedasyon ya da hipomaninin eşlik etmediği disinhibisyon tablosu gelişen beş vaka tariflemişlerdir (136). Bu vakalardan ikisinin panik bozukluk nedeniyle fluvoksamin, diğerlerinin ise MDB tanısı ile fluoksetin kullandığı belirtilmiştir. Apati belirtilerinin doza bağlı olduğu görülmüş olup; doz azalmasıyla ilacın yarılanma ömrüne bağlı olarak belirtilerin zamanla azalma eğilimi gösterdiği bildirilmiştir.

Hoehn – Saric ve arkadaşları, obsesif kompulsif bozukluk nedeniyle yüksek doz SSGİ kullanan bir hastada, apati, kayıtsızlık, dikkatsizlik ve perseverasyonların geliştiğini bildirmişlerdir (130). Bu değişikliklerin frontal lobda serebral kan akımında azalma ve genellikle frontal lob bozukluğu ile ilişkili nöropsikolojik testlerdeki değişiklikler ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu değişikliklerin, fluoksetin tedavisinin kesilmesinden 4 hafta sonra gerilediği gözlemlenmiştir.

George ve Trimble, hem obsesif kompulsif bozukluğu hem de Tourette sendromu olan bir hastada amotivasyonel sendrom rapor etmişlerdir. 4 hafta süren fluvoksamin tedavisinden sonra, daha apatik ve kayıtsız olduğunu, ancak depresyon tanısı almadığını belirtmişlerdir (138). Bu hastadaki kayıtsızlığın oldukça derin olduğu ve fluvoksamin dozunun azaltılmasıyla apatinin gerilediği bildirilmiştir.

Daha sonra, Garland ve Baerg, apati, motivasyon eksikliği ve bir vakada da disinhibisyonun geliştiği, bir çocuk ve dört ergenden oluşan toplam beş vaka bildirmişlerdir (132). Semptomların doza bağlı ve geri dönüşümlü olduğu bildirilmiştir. Beş olgunun dördünde, SSGİ'nin dozu azaltıldığında, apati belirtileri gerilemiştir. Beşinci vakada, SSGİ dozu azaltılıp, bupropion eklenmiştir. Araştırmacılar, semptomların zor anlaşılır ve geç başlangıçlı olması, hastaların içgörüsünün olamaması nedeniyle, bu fenomenin hem aileler hem de klinisyenler tarafından fark edilemeyeceğini vurgulamaktadırlar. Ayrıca, eşlik eden sedasyon, hipomani, davranışsal aktivasyon veya ekstrapiramidal yan etkiler olduğuna dair kanıt yoktur (132).

Depresif belirtileri tedaviye yanıt veren, ancak SSGİ kaynaklı cinsel işlev bozukluğu olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada Opbroek ve arkadaşları, çalışmaya katılan hastaların %80'inde “tedavi-sonrası duygusal küntleşme” olduğunu belirtmişlerdir (139). Hastalar ağlama ve yaratıcılık becerilerinin azalttığını belirtmişlerdir.

Sonuç olarak, bu yan etki uygun şekilde ele alınmayabilir; bunun yerine, hastalığın semptomları olarak yorumlanabilir veya tedaviye yanıtızsızlık olarak değerlendirildiğinde SSGİ'nin dozu arttırılabilmektedir. Bu sendrom için daha dikkatli bir izlem ve SSGİ tedavisinin potansiyel bir yan etkisi olarak apati konusunda hasta ve ailenin daha iyi bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Apatinin Mekanizması

Amotivasyonel sendromla ilişkili iki mekanizma öne sürülmüştür (138): SSGİ'ler serotonerjik sistem aracılığıyla frontal lob aktivitesini modüle etmektedir. Alternatif olarak, SSGİ'ler, orta beyin dopaminerjik sistemlerini modüle eden (prefrontal kortekse yansıyan) serotonerjik sistemleri etkilemektedir. SSGİ ile indüklenen apatide, sülpirid

(138), bupropion (132) ve olanzapin (140) kullanımı ile iyileşme bildirilmiştir. Bunlar vaka raporları (138) (132) ve bir açık etiketli çalışmayı (140) içermektedir. Bununla birlikte, bu üç ilaç farklı etki mekanizmalarına sahiptir; bu nedenle apatinin altında yatan mekanizma ile ilgili çıkarımlar sonuçsuz kalmaktadır.

Apatide İzlem Ve Tanımlama

SSGİ ile indüklenen apati sendromunun zor anlaşılır olması nedeniyle, klinisyenlerin bu olumsuz etkiyi izlemede proaktif olmaları gerekmektedir. Bir SSGİ ile tedaviye başlanırken, hastalar apati, ilgisizlik, inisiyatif kaybı veya disinhibisyon gibi semptomlar açısından bilgilendirilmelidir. Apatide yorgunluğun eşlik edip etmemesi ayırıcı tanıda önemlidir; çünkü yorgunluğun eşlik etmediği apati, SSGİ ile tetiklenin apati için daha belirleyici olabilmektedir. Etkili bir doza ulaşıldıktan sonraki birkaç ayda aylık görüşmelerde apati sorgulanmalıdır. Bu görüşmeler apatinin belirlenmesi açısından önemli zamanlardır. Eğer apati belirtileri varsa, bunların hipertiroidizm (141), demans (142), frontal lob lezyonları (143) ve esrar kullanımı (144) dahil olmak üzere başka birçok nedenin sonucu olabileceğini hatırlamak önemlidir.

Apatide Yönetim

SSGİ kaynaklı apati saptandığında, hastaya göre bireysel uyarlanabilecek üç olası yönetim strateji vardır: 1) SSGİ dozunun titrasyonu, 2) güçlendirme ve 3) başka bir antidepresan sınıfına geçmek. Birçok vakada, klinisyenler hastanın semptomlarının bir kısmını veya tamamını hafifleten ve apati sendromuna neden olan eşğin altında bir SSGİ dozu belirlemiştir. Uzun yarı ömüre kıyasla, kısa yarı ömüre sahip SSGİ'lerin reçete edildiği hastalarda doz titrasyonu daha kolay yapılabilir. Bu stratejilerin işe yaramadığı olgularda, başka bir sınıf antidepresana geçilebilir. Bir SSGİ ile apati yaşayan hastaların, monoamin oksidaz inhibitörleri veya trisiklik antidepresanlar (136) veya güçlü bir SSGİ olan klomipramin (130) ile tedavi edildiğinde dahi böyle bir sonuç elde etmedikleri kaydedilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMA MERKEZİ VE ÖRNEKLEM

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniklerinde, değerlendiren poliklinik hekimi tarafından geçmişte SSGİ tedavisi almış ya da halen almakta olan, tanısal görüşmesi tam olarak yapılmış, düzenli takipleri olan gönüllü 18 yaş altı çocuk ve ergenler dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınması planlanan olgular, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı arşivindeki dosyaları taranarak belirlenmiştir. Haziran 2017 – Haziran 2018 tarihleri arasında kliniğe başvuran, SSGİ monoterapi başlanan, tanısal görüşmeleri tamamlanmış ve düzenli takipleri yapılan olguların dosyaları taranmıştır. Olgulara dosyada kayıtlı telefon numaralarından ulaşılarak çalışmaya davet edilmiştir. Gönüllü olan ve çalışmaya uygun kriterleri karşılayan 70 hasta ve ebeveyni dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve ebeveynlerine çalışmanın amacı ve kapsamı hakkında sözel olarak açıklama yapılarak önce sözel onam alınmış, sonrasında bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılmıştır.

Araştırma kesitsel tipte, tanımlayıcı ve geriye dönük özellikleri olan bir araştırmadır.

Araştırma ile ilgili gerekli etik kurul onayı İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından alınmıştır. (Etik Kurul No: 2018/688)

3.2 ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME ÖLÇÜTLERİ

1. SSGİ monoterapisi almış olmak,
2. Ek psikotrop ilaç kullanmamak
3. Psikiyatrik ölçme ve değerlendirme ve klinik takipleri düzenli bir şekilde yapılmış olması,
4. Çalışmaya katılmayı konusunda kendisinin ve ebeveyninin yazılı ve sözlü onamının olması

3.3 ARAŞTIRMADAN DIŞLAMA ÖLÇÜTLERİ

1. SSGİ tedavisiyle eş zamanlı psikotrop ilaç kullanıyor olmak

2. Psikoz, bipolar bozukluğun manik döneminde olma gibi gerçeği değerlendirme yetisini bozan durumların olması

3. Okur yazar olmama

4. Çalışmaya katılma konusunda kendisinin veya ebeveyninin yazılı veya sözlü onamının olmaması

3.4 UYGULAMA

Araştırma örneklem grubu olarak İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğinden Haziran 2017 – Haziran 2018 yılları arasında takip edilen, poliklinik hekimi tarafından tanısal görüşmelerinin tamamlamasının ardından, SSGİ monoterapisi başlanan, halen SSGİ monoterapisi kullanmakta olan ya da geçmişte kullanmış olan ve düzenli takipleri yapılan 18 yaş altı 70 çocuk ve ergen çalışmaya dahil edilmiştir. Dahil edilen tüm olgular dosya arşivi taranarak dosyalarında kayıtlı olan telefon numaralarından ulaşılarak çalışmaya davet edilmişlerdir. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan ve yukarıda belirtilen kriterleri karşılayan bütün olgularla yüz yüze görüşme yapılmış olup, sosyodemografik değişkenler belirlenmiştir. Araştırma sürecinde SSGİ tedavisi sonrası ilk üç ayda gelişen yan etkiler, klinikte yaygın olarak kullanılan ve hastaların dosyasında olan yan etki tarama listesi ile taranmış olup ihtiyaç duyulduğunda geriye dönük bu yan etkilere ilişkin bilgiler hasta ve aileden alınmıştır.

3.5 GEREÇLER

3.5.1 Sosyodemografik Veri Formu:

Bu çalışma için araştırmacıların kendileri tarafından oluşturulmuştur. Sosyodemografik veri formunda çalışmaya alınan çocukların adı, soyadı, cinsiyeti, doğum tarihi, yaşı (ay olarak), telefon bilgileri, kardeş sayısı, kiminle yaşadığı, herhangi bir eğitime devam edip etmediği, anne ve babasının medeni halleri, çalışma durumları ve eğitim seviyesi, ailede tıbbi ve psikiyatrik rahatsızlık olup olmadığı, anne ve babasının birlikte yaşayıp yaşamadıkları, akraba evliliği olup olmadığı, prematüre doğum olup olmadığı, kuvöz bakımı varlığı, gelişim basamaklarının vaktinde olup olmadığı, gebelik döneminde annenin ilaç, sigara ya da madde kullanımının olup olmadığı, tıbbi hastalık varlığı sorgulanmıştır.

3.5.2 Çocukluk Çağı Kaygı Tarama Ölçeği (ÇATÖ, Scared; The Screen for Child Anxiety and Related Disorders)

Ölçeğin özgün adı “The Screen for Child Anxiety and Related Disorders

(SCARED)’’ olup Birmaher ve ark. (1998) tarafından geliştirilmiştir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Çakmakçı (2004) tarafından yapılmıştır. Çocuklarda kaygı bozukluklarının belirtilerini ölçen bir kendini değerlendirme ölçeğidir. 8-18 yaş arasındaki çocuklara uygulanabilen 41 maddelik bir ölçektir. Çocuk tarafından okunarak ya da çocuğa okunarak doldurulur ve her cümle için kendisine en uygun seçeneği işaretlenmesi istenir. Toplam 41 maddeden oluşan ÇATÖ’de 25 ve üzeri puanın kaygı bozukluğu için uyarı özelliği taşıdığı benimsenmiştir. Ölçek içinde ayrıca somatik/panik, yaygın anksiyete, ayrılık anksiyetesi, sosyal anksiyete ve okul korkusu alt ölçekleri bulunmaktadır. Her bir madde 0 ile 2 puan arasında puan alır. Doğru değil ya da nadiren doğru seçeneği 0 puan, biraz ya da bazen doğru seçeneği 1 puan, doğru ya da çoğu zaman doğru seçeneği 2 puan alır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 82 puan olup alınan puan ne kadar yüksekse kaygı düzeyi o kadar yüksektir (145).

3.5.3 Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇDÖ, CDI; Children’s Depression Inventory - CDI)

6-17 yaş çocuklarına uygulanabilen, bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Ölçek çocuğa okunarak ya da çocuk tarafından okunarak doldurulur. 27 maddelik ölçekte üç değişik seçenek bulunmaktadır. Çocuktan son iki hafta için kendisine en uygun cümleyi seçmesi istenir. Örneğin, 1. Kendimi arada sırada üzgün hissederim. 2. Kendimi sık sık üzgün hissederim. 3. Kendimi her zaman üzgün hissederim. Her madde belirtinin şiddetine göre 0,1 ya da 2 puan alır. Maksimum puan 54’tür. Alınan puan ne kadar yüksekse, depresyon o kadar ağır demektir. Kesim puanı 19 olarak önerilir (146) (147). Ülkemizde geçerlik ve güvenilirlik çalışması Oy tarafından yapılmış ve patoloji kesim noktası 19 puan olarak saptanmıştır.

3.5.4 UKU Yan Etki Ölçeği (Udvalg for Kliniske Undersogelser; Side Effect Rating Scale):

Terapötik dozlarda kullanılan psikotrop ilaçlara bağlı ortaya çıkan klinik yan etkilerin değerlendirilmesi amacıyla Lingjaerde ve ark. (1987) tarafından geliştirilmiş bir ölçektir (148). Psikolojik, nörolojik, otonomik ve diğer yan etkiler olmak üzere dört alt ölçekten oluşmaktadır. Toplam 48 madde içeren ölçekte her bir madde dört seçenekli olup, son üç gün içerisinde görülen yan etkiler şiddetine göre 0-3 arasında puanlanır. ‘0’ yan etki olmadığını, ‘3’ ise şiddetli olduğunu göstermektedir. Türkçe çeviride değerlendiriciler arası güvenilirlik katsayısı 0,76 olarak bildirilmiştir (149).

3.5.5 Klinik Genel İzlem Ölçeği (CGI; Clinical Global Impression Scale):

Klinik çalışmalarda hastaların izlem sırasındaki olumlu ya da olumsuz değişimlerini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Klinisyen, sözkonusu hastalıkla ilgili genel tecrübesine dayanarak, hastalığın şiddetini ya da düzelmenin derecesini 0 (hasta değil) ile 7 (en ağır hastalardan) arasında derecelendirir (150). 1= normal/ hasta değil, 2=sınır düzeyde hasta, 3=hafif düzeyde hasta, 4=orta düzeyde hasta, 5=belirgin hasta, 6=ağır hasta, 7= en ileri derecede hasta. Bu çalışmada izlem sırasında hastalarda görülen olumlu ya da olumsuz değişimi değerlendirmek için kullanılmıştır.

3.5.6 SSGİ’lerle ilişkili Davranışsal Aktivasyon, Mani, Apati ve Suisidalite Tarama Ölçeği:

Daha önce kliniğimizde geliştirilen ve kullanılan davranışsal aktivasyon, bipolar kayma, apati ve suisidaliteyi değerlendiren maddelerden oluşan likert tipi bir ölçektir. Yan etkiler şiddetine göre 0-3 arasında puanlanmıştır. “0” yan etki olmadığını, “1” hafif yani işlevsellikte bozulmanın olmadığı (çocuğun işlevselliğinin başlangıç seviyesindeki gibi ve olayın benzer yaş grupları arasında normal aralıkta olduğunda) ve doz azaltılmasına gerek olmadığı, “2” orta yani işlevsellikte hafif bozulmanın olduğu (çocuğun benzer yaş gruplarındakilerinin de ötesinde işlevselliğinde bozulma olduğunda) ve ilaç dozunun ya sabit bırakılması ya da azaltılması gerektiği, “3” şiddetli yani işlevsellikte ciddi bozulmanın olduğu (günlük yaşam becerilerinde ciddi bozulmanın varlığında) ve ilacın kesilmesi gerektiği anlamına gelmektedir. Davranışsal aktivasyon belirtileri olarak hareket düzeyinde artış, konuşmada artış, iritabilite, agresiflik, karşı gelme davranışları, riskli davranış, tanımadığı insanlarla konuşmak ve kendine zarar verme davranışları tarandı. Bu belirtilerden herhangi birisinin varlığında olgu davranışsal aktivasyon gelişti olarak değerlendirildi. Bipolar kayma belirtileri olarak, öfori, grandiyözite ve hiperseksüalite tarandı. Davranışsal aktivasyon belirtileri olsun veya olmasın, bipolar kayma belirtilerinden birinin varlığında olgu bipolar kayma gelişti olarak değerlendirildi. Apati belirtileri olarak pasiflik, boş hissetmek, tembellik, duygusal hissizlik, hiçbir şeyi umursamamak tarandı. Bu belirtilerden herhangi birisinin gelişmesi halinde olguda apati gelişti olarak değerlendirildi. Suisidalite belirtileri olarak, suisid düşüncesi, davranışı ve girişimi tarandı. Bu belirtilerden herhangi birisinin gelişmesi halinde olguda suisidalite gelişti olarak değerlendirildi.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ VE VERİLERİN YORUMLANMASI

Araştırma verilerinin değerlendirilmesinde SPSS 21.0 programı kullanılmıştır. Deskriptif tanımlamalarda nitel değişkenlerde sayı (n) ve yüzde ile nicel değişkenlerde, ortalama ve standart sapma verildi. Nitel değişkenlerde gruplar arası karşılaştırmada Ki-kare ve Mc Nemar testi kullanıldı. Nicel değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğine Kolmogorov Smirnov testi ile bakıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerden iki grup arası karşılaştırmalarda independent sample t-testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Nicel değişkenler arası korelasyona Spearman korelasyon katsayısı ile bakıldı.

4. BULGULAR

4.1. OLGULARIN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya %51,4'ü kız (n:36), %48,6'sı erkek (n: 34) olan toplamda 70 çocuk ve ergen dahil edildi. Olguların yaş ortalaması $10,69 \pm 3,63$ (min:5, max:17,5) olarak saptandı. 10 yaşından küçük olanlar %54,3 (n:38) ve 10 yaş ve üzeri olanlar %45,7 (n:32) olarak saptandı. Çocukla beraber kaç kardeş oldukları incelendiğinde tek çocuk olanların oranı %10 (n:7), iki çocuk olanlar %45,7 (n:32), üç çocuk ve fazlası olanlar ise %44,3 (n:31) olarak saptandı. Çocuğun mevcut medikal tedavisi incelendiğinde sertralin kullananlar %64,3 (n:45), fluoksetin kullananlar %30 (n:21), paroksetin kullananlar %2,9 (n:2), essitalopram kullananlar %2,9 (n:2) olarak bulundu. Olguların sosyodemografik özellikleri Tablo 3'de gösterilmiştir:

Tablo 3: Olguların Sosyodemografik Özellikleri

SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER		n	%
Cinsiyet	Kız	36	51.4
	Erkek	34	48.6
Yaş Grubu	10 Yaşından Küçük	38	54.3
	10 Yaş ve Üzeri	32	45.7
Çocukla Beraber Kaç Kardeş	Tek Çocuk	7	10
	İki Çocuk	32	45.7
	Üç Çocuk ve Üzeri	31	44.3
Prematüre Doğum, Düşük Doğum Ağırlığı	Var	12	17.1
	Yok	58	82.9
Küvöz Bakımı	Var	10	14.3
	Yok	60	85.7
Gebelik Süresince Madde Kullanımı	Kullanmamış	57	81.4
	Sigara Kullanımı	13	18.6
Mevcut Medikal Tedavi	Sertralin	45	64.3
	Fluoksetin	21	30
	Paroksetin	2	2.9
	Essitalopram	2	2.9
Yaş	Mean $\pm$ SD	Minimum	Maksimum
	10.69 $\pm$ 3.63	5	17.5

4.2. AİLELERİN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Anne, babaların eğitim düzeyleri incelendiğinde annelerin %11.4'ünün (n:8) okur yazar olmadığı, %60'ının (n:42) ilköğretim, %21.4'ünün (n:15) lise, %7.1'inin (n:5) ise üniversite mezunu olduğu tespit edildi. Babaların ise %2.9'unun (n:2) okur yazar olmadığı, %61.4'ünün (n:43) ilköğretim, %28.6'sının (n:20) lise, %7.1'inin (n:5) ise üniversite mezunu olduğu saptandı.

Anne ve babaların sağlık durumları incelendiğinde; annelerin %21.4'ünün (n:15) fiziksel bir hastalığı, %41.4'ünün (n:29) psikiyatrik bir hastalığı vardı. Babaların ise %27.1'inin (n:19) fiziksel bir hastalığı, %22.9'unun (n:16) psikiyatrik bir hastalığı vardı. Ailelerinde ya da birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalığı olanların oranı %75.7'ydі (n:53). Olguların %14.3'ünde (n:10) akraba evliliği vardı. Olguların %97.1'i (n:68) her iki ebeveynle birlikte yaşamaktaydı. Olguların %2.9'unda (n:2) ise ebeveynler boşanmış veya ayrı yaşamaktaydı. Olguların ailelerine ait sosyodemografik özellikler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Ailelerin Sosyodemografik Özellikleri

SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER		n	%
Anne Eğitim Düzeyi	Okur Yazar Değil	8	11.4
	İlkokul Mezunu	42	60
	Lise Mezunu	15	21.4
	Üniversite veya Sonrası	5	7.1
Annenin Tıbbi Hastalığı	Var	15	21.4
	Yok	55	78.6
Annenin Psikiyatrik Hastalığı	Var	29	41.4
	Yok	41	58.6
Baba Eğitim Düzeyi	Okur Yazar Değil	2	2.9
	İlkokul Mezunu	43	61.4
	Lise Mezunu	20	28.6
	Üniversite veya Sonrası	5	7.1
Babanın Tıbbi Hastalığı	Var	19	27.1
	Yok	51	72.8
Babanın Psikiyatrik Hastalığı	Var	16	22.9
	Yok	54	77.1
Aile veya Birinci Derece Akrabalarda Psikiyatrik Hastalık	Psikiyatrik Hastalık Olan	53	75.7
	Psikiyatrik Hastalık Olmayan	17	24.3
Akraba Evliliği	Var	10	14.3
	Yok	60	85.7
Aile Birlikte mi Yaşıyor?	Birlikte Yaşıyor	68	97.1
	Boşanmış/Ayrı	2	2.9

4.3. OLGULARIN K-SADS TANILARI

Olguların %8.6'sında (n:6) depresyon, %1.4'ünde (n:1) panik atak, %15.7'sinde (n:11) AAB, %70'inde (n:49) SAB, %25.7'sinde (n:18) özgül fobi, %45.7'sinde (n:32) YAB, %17.1'inde (n:12) obsesif kompulsif bozukluk, %5.7'sinde (n:4) enürezis, %1.4'ünde (n:1) enkoprezis, %40'ında (n:28) dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, %1.4'ünde (n:1) karşıt olma karşı gelme bozukluğu, %11.4'ünde (n:8) tik bozukluğu, %2.9'unda (n:2) travma sonrası stres bozukluğu saptandı. Olguların KSADS tanıları Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Olguların K-SADS Tanıları

K-SADS TANILARI	n	%
Depresyon	6	8.6
Manik Atak	0	0
Psikoz	0	0
Panik Atak	1	1.4
Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu	11	15.7
Sosyal Anksiyetesi Bozukluğu	49	70
Özgül Fobi	18	25.7
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	32	45.7
Obsesif Kompulsif Bozukluk	12	17.1
Enürezis	4	5.7
Enkoprezis	1	1.4
Anoreksia Nervoza	0	0
Bulimia Nervoza	0	0
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	28	40
• DE Baskın Olduğu Görünüm	19	27.1
• Bileşik Görünüm	9	13
Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu	1	1.4
Davranım Bozukluğu	0	0
Tik Bozukluğu	8	11.4
Madde Kötüye Kullanımı	0	0
Travma Sonrası Stres Bozukluğu	2	2.9

4.4. SSGİ TEDAVİSİ SIRASINDA DAVRANIŞSAL AKTİVASYON, BİPOLAR KAYMA, APATİ VE SUİSİDALİTE GELİŞTİREN OLGULAR

SSGİ tedavisi sırasında davranışsal aktivasyon, bipolar kayma, apati ve suisidalite belirtileri geliştiren olguların sıklıkları ve tedavi başlangıcı ile tedavinin üçüncü ayı arasında bu belirtilerin karşılaştırılması Tablo 6'da gösterilmiştir. Olguların %9'unda (n:6) hareketlilik düzeyinde artış, %10.4'ünde (n:7) konuşmada artış, %19.4'ünde (n:13) iritabilitede artış, %10.4'ünde (n:7) agresiflik, %13.4'ünde (n:9) karşı gelme davranışlarında artış, %4.5'inde (n:3) riskli davranış, %1.5'inde (n:1) tanımadığı insanlarla konuşma belirtileri gelişmiş olup, olguların %19.4'ünde (n:13) davranışsal aktivasyon gelişmiştir ($p<0.001$). Tedavi başlangıcı ve tedavi sonrası üçüncü ay kıyaslandığında SSGİ'lere bağlı hareketlilik düzeyi artışı ($p=0.031$), konuşma düzeyi artışı ($p=0.016$), iritabilite ($p<0.001$), agresiflik ($p=0.016$) ve karşı gelme davranışları ($p=0.004$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır.

Olguların %3'ünde (n:2) tembellik, %3'ünde (n:2) hiçbir şeyi umursamamak belirtileri gelişmiş olup, olguların %3'ünde (n:2) apati gelişmiştir. Tedavi başlangıcı ve tedavi sonrası üçüncü ay kıyaslandığında, SSGİ'lere bağlı apati gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Olguların %3'ünde (n:2) suisid düşüncesi, %1.5'inde (n:1) suisid davranışı, %1.5'inde (n:1) suisid girişimi belirtileri gelişmiş olup, olguların %3'ünde suisidalite gelişmiştir. Tedavi başlangıcı ve tedavi sonrası üçüncü ay kıyaslandığında, SSGİ'lere bağlı suisidalite gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Olguların hiçbirinde kendine zarar verme davranışı, grandiyozite, öfori, hiperseksüalite, pasiflik/boş hissetme ve duygusal hissizlik/körelme belirtileri saptanmamıştır.

Tablo 6: SSGİ Tedavisi Sırasında Davranışsal Aktivasyon, Mani, Apati Ve Suisidalite Yan Etki Geliştiren Olgular

YAN ETKİNİN TİPİ	N(%)	YAN ETKİ ŞİDDETİ			P
		HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ	
Davranışsal Aktivasyon	13(19.4)				<0.001
Hareket düzeyinde artış	6(9)	4	2	-	0.031
Konuşmada artış	7(10.4)	3	4	-	0.016
İrritabilite	13(19.4)	8	4	1	<0.001
Agresiflik	7(10.4)	2	3	2	0.016
Karşı gelme davranışı	9(13.4)	5	4	-	0.004
Riskli davranış	3(4.5)	1	2	-	0.250
Tanımadığı insanlarla konuşmak	1(1.5)	1	-	-	1.00
KZVD	-				1.00
Bipolar Kayma	0(0)				1.00
Öfori	-				1.00
Grandiyözite	-				1.00
Hiperseksüalite	-				1.00
Apati	2(3)				0.50
Pasiflik/boş hissetmek	-	-	-	-	1.00
Tembellik	2(3)	-	2	-	0.50
Duygusal hissizlik/körelme	-	-	-	-	1.00
Hiçbir şeyi umursamamak	2(3)	-	2	-	0.50
Suisidalite	2(3)				0.50
Suisid düşüncesi	2(3)	-	2	-	0.50
Suisid davranışı	1(1.5)	-	-	1	1.00
Suisid girişimi	1(1.5)	-	-	1	1.00

p: McNemar Testi

4.5. SSGİ TEDAVİSİ SIRASINDA DAVRANIŞSAL AKTİVASYON OLAN VE OLMAYAN OLGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya dahil edilen olguların %19.4'ünde (n:13) hareketlilikte artış, konuşmada artış, irritabilite, agresiflik, karşı gelme davranışı, riskli davranış, tanımadığı insanlarla konuşma ve kendine zarar verme davranışları belirtilerinden herhangi biri gelişmiş olup, bu olgular davranışsal aktivasyon geliştirdiği olarak değerlendirilmiştir.

4.5.1. Davranışsal Aktivasyon olan ve Olmayan Olguların Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

Olgular davranışsal aktivasyon olup olmamasına göre iki gruba ayrıldıktan sonra bu iki grubun sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırılması Tablo 7’de gösterilmiştir. “Yaş grubu” ve “babanın psikiyatrik hastalığı” için bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). “10 yaş ve öncesi” yaş grubunda görülen davranışsal aktivasyon sıklığı, “10 yaş sonrası” gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0.047$). “Babanın psikiyatrik hastalığı” için psikiyatrik hastalığın “var” olan grupta, “yok” olan gruba göre davranışsal aktivasyon anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.005$). Diğer sosyodemografik özellikler açısından davranışsal aktivasyon olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$).

Tablo 7: Davranışsal Aktivasyon Olan ve Olmayan Olguların Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

SOSYODEMOGRAFIK ÖZELLİKLER		Davranışsal Aktivasyon Var (n=13) n(%)	Davranışsal Aktivasyon Yok (n=54) n(%)	P
Cinsiyet	Kız	6(46.2)	28(51.9)	0.712
	Erkek	7(53.8)	26(48.1)	
Yaş Grubu	10 Yaş ve Öncesi	10(76.9)	25(46.3)	0.047
	10 Yaş Sonrası	3(23.1)	29(53.7)	
Prematüre Doğum, Düşük Doğum Ağırlığı	Var	4(30.8)	7(13)	0.204
	Yok	9(69.2)	47(87)	
Küvöz Bakımı	Var	2(15.4)	6(11.1)	0.647
	Yok	11(84.6)	48(88.9)	
Gebelik Süresince Sigara Kullanımı	Var	2(15.4)	11(20.4)	1.00
	Yok	11(84.6)	43(79.6)	
Doğum Şekli	Normal	5(38.5)	23(42.6)	0.786
	Sezaryen	8(61.5)	31(57.4)	
Gelişim Basamakları	Anormal	0(0)	2(3.7)	1.00
	Normal	13(100)	52(96.3)	
Ek Tıbbi Hastalık	Var	2(15.4)	12(22.2)	0.720
	Yok	11(84.6)	42(77.8)	
Kororbid Psikiyatrik Hastalık	Var	11(84.6)	39(72.2)	0.490
	Yok	2(15.4)	15(27.8)	
Annenin Tıbbi Hastalığı	Var	1(7.7)	12(22.2)	0.436
	Yok	12(92.3)	42(77.8)	
Annenin Psikiyatrik Hastalığı	Var	4(30.8)	24(44.4)	0.559
	Yok	9(69.2)	30(55.6)	
Babanın Tıbbi Hastalığı	Var	1(7.7)	17(31.5)	0.160
	Yok	12(92.3)	37(68.5)	
Babanın Psikiyatrik Hastalığı	Var	7(53.8)	9(16.7)	0.005
	Yok	6(46.2)	45(83.3)	
Aile veya Birinci Derece Akrabalarda Psikiyatrik Hastalık	Var	12(92.3)	38(70.4)	0.158
	Yok	1(7.7)	16(29.6)	
Akraba Evliliği	Var	3(23.1)	7(13)	0.394
	Yok	10(76.9)	47(87)	
Kullandığı SSGİ	Sertralin	7(53.8)	36(66.6)	0.732
	Fluoksetin	4(30.8)	16(29.7)	

P: Ki-Kare testi

4.5.2. Davranışsal Aktivasyon olan ve Olmayan Olguların Komorbid Tanılar

Açısından Karşılaştırılması

Davranışsal aktivasyon olan ve olmayan olguların komorbid tanılar açısından karşılaştırılması Tablo 8’de gösterilmiştir. OKB tanısı alan olgularda davranışsal aktivasyon sıklığı, OKB tanısı eşlik etmeyen diğer olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.031$). Diğer komorbid tanılar açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$)

Tablo 8: Davranışsal Aktivasyon Olan ve Olmayan Olguların Komorbid Tanılar Açısından Karşılaştırılması

Komorbid Tanılar	Davranışsal Aktivasyon Var (n=13) n(%)	Davranışsal Aktivasyon Yok (n=54) n(%)	P
Depresyon	1(7.7)	5(9.3)	1.00
Panik Atak	1(7.7)	0(0)	0.194
Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu	3(23.1)	8(14.8)	0.435
Sosyal Anksiyetesi Bozukluğu	8(61.5)	40(74.1)	0.368
Özgül Fobi	4(30.8)	13(24.1)	0.725
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	6(46.2)	23(42.6)	0.816
Obsesif Kompulsif Bozukluk	5(38.5)	7(13)	0.031
Enürezis	2(15.4)	2(3.7)	0.167
Enkoprezis	0(0)	1(1.9)	1.00
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	7(53.8)	21(38.9)	0.326
Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu	0(0)	1(1.9)	1.00
Tik Bozukluğu	1(7.7)	7(13)	1.00
Travma Sonrası Stres Bozukluğu	1(7.7)	1(1.9)	0.353

p: Ki-Kare testi

4.6. SSGİ TEDAVİSİ SIRASINDA UKU YAN ETKİ ÖLÇEĞİNE GÖRE RUHSAL, OTONOMİK VE DİĞER YAN ETKİLER GELİŞTİREN OLGULAR

SSGİ tedavisi sırasında UKU yan etki ölçeğinde ruhsal, otonomik ve diğer yan etkileri geliştiren olgular Tablo 9’da gösterilmiştir. Olguların %14.9’unda (n:10) konsantrasyon sorunları, %14.9’unda (n:10) halsizlik, %6’sında (n:4) sedasyon, %4.5’inde (n:3) unutkanlık, %9’unda (n:6) gerginlik, %6’sında (n:4) uykuda uzama, %10.4’ünde (n:7) uykuda azalma, %4.5’inde (n:3) rüyada artış, %3’ünde (n:2) duygusal kayıtsızlık gelişmiş olup, olguların toplam %37.3’ünde (n:25) ruhsal yan etkiler gelişmiştir. Hiçbir olguda depresyon gelişmemiştir. Tedavinin başlangıcı ile tedavi sonrası üçüncü ay kıyaslandığında UKU ruhsal yan etki alt ölçek puanları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0.001$).

Olguların %22.4’ünde (n:15) bulantı-kusma, %3’ünde (n:2) ishal, %1.5’inde (n:1) kabızlık, %1.5’inde poliüri-polidipsi, %10.4’ünde (n:7) ortostatik baş dönmesi, %1.5’inde (n:1) çarpıntı gelişmiş olup, olguların toplam %29.9’unda (n:20) otonomik yan etkiler gelişmiştir. Hiçbir olguda akomodasyon bozuklukları, artmış ve azalmış salivasyon, terleme gelişmemiştir. Tedavinin başlangıcı ile tedavi sonrası üçüncü ay kıyaslandığında UKU otonomik yan etki alt ölçek puanları anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0.001$).

Olguların %3’ünde (n:2) döküntü, %6’sında (n:4) baş ağrısı gelişmiş olup, olguların toplam %9’unda (n:6) UKU diğer yan etkiler gelişmiştir. Tedavinin başlangıcı ile tedavi sonrası üçüncü ay kıyaslandığında UKU diğer yan etki alt ölçek puanları anlamlı düzeyde yüksek saptanmamıştır ($p>0.05$).

SSGİ tedavisi sırasında hiçbir olguda nörolojik yan etki gelişmemiştir. UKU yan etki ölçeğinin diğer yan etkiler alt ölçeğindeki döküntü ve baş ağrısı dışındaki belirtiler değerlendirmeye alınmamıştır. Nörolojik yan etki ve diğer yan etkiler alt ölçeğinde bulunan döküntü, başağrısı dışındaki yan etkiler tabloda gösterilmemiştir.

Tablo 9: SSGİ Tedavisi Sonrasında UKU Yan Etki Ölçeğine Göre Yan Etki Geliştiren Olgu Sayıları

YAN ETKİNİN TİPİ	HASTA SAYISI N(%)	YAN ETKİ ŞİDDETİ			P
		HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ	
Ruhsal Yan Etkiler	25(37.3)				<0.001
Konsantrasyon Sorunları	10(14.9)	2	5	3	
Kuvvetsizlik/Halsizlik/Kolay Yorulma	10(14.9)	3	6	3	
Uyku Hali/Sedasyon	4(6)	2	2	-	
Unutkanlık	3(4.5)	1	2	-	
Depresyon	-				
Gerginlik/İç Huzursuzluğu	6(9)	-	5	1	
Uyku Süresinde Uzama	4(6)	5	-	-	
Uykuda Süresinde Azalma	7(10.4)	6	-	1	
Rüya Görmede Artma	3(4.5)	2	1	-	
Duygusal Kayıtsızlık	2(3)	1	1	-	
Otonomik Yan Etkiler	20(29.9)				<0.001
Akomodasyon Bozuklukları	-				
Artmış Salivasyon	-				
Azalmış Salivasyon (Ağızda Kuruluk)	-				
Bulantı/Kusma	15(22.4)	7	5	3	
İshal	2(3)	1	1	-	
Kabızlık	1(1.5)	1	-	-	
İşeme Sorunları	-				
Poliüri/Polidipsi	1(1.5)	-	1	-	
Ortostatik Baş Dönmesi	7(10.4)	6	1	-	
Çarpıntı/Taşikardi	1(1.5)	1	-	-	
Terlemede Artış	-				
Diğer	6(9)				0.317
Döküntü	2(3)	1	-	-	
Baş Ağrısı	4(6)	2	2	-	

p: Wilcoxon testi

4.6.1. UKU Yan Etki Ölçeğinde Ruhsal Yan Etki Puanlarında Değişim Olan ve Olmayan Olguların Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

UKU ruhsal yan etki alt ölçeğindeki puanlar, tedavinin başlangıcı ve tedavinin üçüncü ayı arasında kıyaslanmış olup, UKU ruhsal yan etki puan değişimi olarak tanımlanmıştır. UKU ruhsal yan etki puanlarında değişim olan ve olmayan olguların sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırılması tablo 10'da gösterilmiştir. Gruplar arasında sosyodemografik özellikler açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 10: UKU Yan Etki Ölçeğinde Ruhsal Yan Etki Puanlarında Değişim Olan ve Olmayan Olguların Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER		MEAN	SS	P
Cinsiyet	Kız	1.18	2.02	0.363
	Erkek	0.82	1.64	
Yaş Grubu	10 Yaş Öncesi	1.03	1.9	0.688
	10 Yaş Sonrası	0.97	1.8	
Prematüre Doğum, Düşük Doğum Ağırlığı	Var	0.73	1.1	0.946
	Yok	1.05	1.95	
Küvöz Bakımı	Var	1.13	1.35	0.414
	Yok	0.98	1.9	
Gebelik Süresince Sigara Kullanımı	Var	0.85	1.06	0.581
	Yok	1.04	1.99	
Doğum Şekli	Normal	0.64	1.49	0.217
	Sezaryen	1.26	2.03	
Gelişim Basamakları	Anormal	1.5	2.12	0.570
	Normal	0.98	1.85	
Ek Tıbbi Hastalık	Var	0.36	0.63	0.291
	Yok	1.17	2.01	
Komorbid Psikiyatrik Hastalık	Var	0.88	1.48	0.559
	Yok	1.35	2.66	
Annenin Tıbbi Hastalığı	Var	0.46	0.77	0.469
	Yok	1.13	2.0	
Annenin Psikiyatrik Hastalığı	Var	0.75	1.23	0.811
	Yok	1.18	2.17	
Babanın Tıbbi Hastalığı	Var	0.78	2.07	0.214
	Yok	1.08	1.76	
Babanın Psikiyatrik Hastalığı	Var	1.00	1.36	0.365
	Yok	1.00	1.98	
Aile veya Birinci Derece Akrabalarda Psikiyatrik Hastalık	Var	0.86	1.32	0.565
	Yok	1.41	2.89	
Akraba Evliliği	Var	0.8	1.13	0.864
	Yok	1.04	1.94	
Kullandığı SSRI	Sertralin	0.88	1.76	0.760
	Fluoksetin	1.20	2.11	

p: Mann Whitney U Testi

4.6.2. UKU Ruhsal Yan Etki Puanlarında Değişim Olan ve Olmayan Olguların Komorbid Tanılar Açısından Karşılaştırılması

UKU ruhsal yan etki puanlarında değişim olan ve olmayan olguların komorbid tanılar açısından karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmiştir. Depresyon tanısı alan olgularda UKU ruhsal yan etki puanlarındaki değişim, depresyon tanısı eşlik etmeyen diğer olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0.016).

Tablo 11: UKU Ruhsal Yan Etki Puanlarında Değişim Olan ve Olmayan Olguların Komorbid Tanılar Açısından Karşılaştırılması

Komorbid Tanılar	Ruhsal Yan Etki Puanlarında Değişim Var (n=25)	Ruhsal Yan Etki Puanlarında Değişim Yok (n=42)	P
	n(%)	n(%)	
Depresyon	5(20)	1(2.3)	0.016
Panik Atak	1(4)	0(0)	0.215
Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu	6(24)	5(11.9)	0.137
Sosyal Anksiyetesi Bozukluğu	17(68)	31(73.8)	0.333
Özgül Fobi	8(32)	9(21.4)	0.495
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	13(52)	16(38)	0.874
Obsesif Kompulsif Bozukluk	4(16)	8(19)	0.963
Enürezis	1(4)	3(7.1)	0.65
Enkoprezis	0(0)	1(2.3)	0.479
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	13(52)	15(35.7)	0.361
Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu	0(0)	1(2.3)	0.479
Tik Bozukluğu	2(8)	6(14.2)	0.643
Travma Sonrası Stres Bozukluğu	0(0)	2(4.7)	0.313

p: Mann Whitney U Testi

4.6.3. UKU Otonomik Yan Etki Puanlarında Değişim Olan ve Olmayan Olguların Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

UKU otonomik yan etki alt ölçeğindeki puanlar, tedavinin başlangıcı ve tedavinin üçüncü ayı arasında kıyaslanmış olup, UKU otonomik yan etki puan değişimi olarak tanımlanmıştır. UKU otonomik yan etki puanlarında değişim olan ve olmayan olgular sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırılması Tablo 12’de gösterilmiştir. “Küvöz bakımı” olan grupta, “küvöz bakımı” olmayan gruba göre UKU otonomik yan etki puanlarındaki değişim anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0.017).

Tablo 12: UKU Otonomik Yan Etki Puanlarında Değişim Olan Ve Olmayan Olguların Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

SOSYODEMOGRAFIK ÖZELLİKLER		MEAN	SS	P
Cinsiyet	Kız	0.74	1.23	0.313
	Erkek	0.48	1.06	
Yaş Grubu	10 Yaş Öncesi	0.54	1.14	0.460
	10 Yaş Sonrası	0.69	1.17	
Prematüre Doğum, Düşük Doğum Ağırlığı	Var	0.64	1.02	0.675
	Yok	0.61	1.18	
Küvöz Bakımı	Var	1.63	1.76	0.017
	Yok	0.47	0.98	
Gebelik Süresince Sigara Kullanımı	Var	0.62	1.04	0.883
	Yok	0.61	1.18	
Doğum Şekli	Normal	0.43	0.87	0.254
	Sezaryen	0.74	1.31	
Gelişim Basamakları	Anormal	1.5	2.12	0.361
	Normal	0.58	1.13	
Ek Tıbbi Hastalık	Var	0.29	0.61	0.340
	Yok	0.7	1.24	
Komorbid Psikiyatrik Hastalık	Var	0.74	1.27	0.153
	Yok	0.24	0.56	
Annenin Tıbbi Hastalığı	Var	0.38	0.76	0.523
	Yok	0.67	1.22	
Annenin Psikiyatrik Hastalığı	Var	0.82	1.24	0.135
	Yok	0.46	1.07	
Babanın Tıbbi Hastalığı	Var	0.56	0.85	0.793
	Yok	0.63	1.25	
Babanın Psikiyatrik Hastalığı	Var	0.5	0.96	0.682
	Yok	0.65	1.21	
Aile veya Birinci Derece Akrabalarda Psikiyatrik Hastalık	Var	0.64	1.22	0.929
	Yok	0.53	0.94	
Akraba Evliliği	Var	0.6	1.57	0.513
	Yok	0.61	1.08	
Kullandığı SSGİ	Sertralin	0.65	1.13	0.290
	Fluoksetin	0.35	0.81	

p: Mann Whitney U Testi

4.6.4. UKU Otonomik Yan Etki Puanlarında Değişim Olan ve Olmayan Olguların Komorbid Tanılar Açısından Karşılaştırılması

UKU otonomik yan etki puanlarında değişim olan ve olmayan olguların komorbid tanılar açısından karşılaştırılması tablo 13’de gösterilmiştir. AAB (p=0.009) ve DEHB

($p=0.034$) tanısı olan olgularda otonomik yan etki puanlarındaki değişim anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Tablo 13’de gösterilen diğer psikiyatrik bozukluklar için gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 13: UKU Otonomik Yan Etki Puanlarında Değişim Olan ve Olmayan Olguların Komorbid Tanılar Açısından Karşılaştırılması

Komorbid Tanılar	Otonom Yan Etki Puanlarında Değişim Var (n=20)	Otonom Yan Etki Puanlarında Değişim Yok (n=47)	P
	n(%)	n(%)	
Depresyon	3(15)	3(6.3)	0.248
Panik Atak	1(5)	0(0)	0.262
Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu	7(35)	4(8.5)	0.009
Sosyal Anksiyetesi Bozukluğu	15(75)	33(70.2)	0.576
Özgül Fobi	6(30)	11(23.4)	0.562
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	11(55)	18(38.2)	0.327
Obsesif Kompulsif Bozukluk	3(15)	9(19.1)	0.840
Enürezis	0(0)	4(8.5)	0.190
Enkoprezis	0(0)	1(2.1)	0.522
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	12(60)	16(34)	0.034
Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu	0(0)	1(2.1)	0.522
Tik Bozukluğu	3(15)	5(10.6)	0.436
Travma Sonrası Stres Bozukluğu	0(0)	2(4.2)	0.361

p: Mann Whitney U Testi

4.6.5. UKU Total Yan Etki Puanlarında Değişim Olan ve Olmayan Olguların Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

UKU ruhsal, otonomik ve diğer yan etkiler alt ölçeğindeki puanlar tedavinin başlangıcı ve tedavinin üçüncü ayı arasında kıyaslanmış olup, UKU total yan etki puan değişimi olarak tanımlanmıştır. UKU total yan etki puanlarında değişim olan ve olmayan olguların sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırılması tablo 14’de gösterilmiştir. “Doğum şekli” nin sezaryen olduğu grupta, normal doğum grubuna göre UKU total yan etki değişim puanları anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır ($p=0.043$). Diğer sosyodemografik özelliklerde UKU total puan değişimi açısından anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 14: UKU Total Yan Etki Puanlarında Değişim Olan ve Olmayan Olguların Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER		MEAN	SS	P
Cinsiyet	Kız	2.09	2.96	0.278
	Erkek	1.36	2.47	
Yaş Grubu	10 Yaş Öncesi	1.69	2.7	0.892
	10 Yaş Sonrası	1.78	2.81	
Prematüre Doğum, Düşük Doğum Ağırlığı	Var	1.64	2.61	0.784
	Yok	1.75	2.78	
Küvöz Bakımı	Var	3.13	3.6	0.195
	Yok	1.54	2.58	
Gebelik Süresince Sigara Kullanımı	Var	1.69	2.21	0.377
	Yok	1.74	2.86	
Doğum Şekli	Normal	1.14	2.38	0.043
	Sezaryen	2.15	2.92	
Gelişim Basamakları	Anormal	4.0	5.65	0.604
	Normal	1.66	2.65	
Ek Tıbbi Hastalık	Var	0.64	1.00	0.182
	Yok	2.02	2.97	
Komorbid Psikiyatrik Hastalık	Var	1.74	2.62	0.378
	Yok	1.71	3.13	
Annenin Tıbbi Hastalığı	Var	0.92	1.18	0.595
	Yok	1.93	2.97	
Annenin Psikiyatrik Hastalığı	Var	1.75	2.47	0.441
	Yok	1.72	2.94	
Babanın Tıbbi Hastalığı	Var	1.33	2.4	0.409
	Yok	1.88	2.86	
Babanın Psikiyatrik Hastalığı	Var	1.56	1.71	0.589
	Yok	1.78	3.0	
Aile veya Birinci Derece Akrabalarda Psikiyatrik Hastalık	Var	1.64	2.38	0.450
	Yok	2.0	3.67	
Akraba Evliliği	Var	1.5	2.79	0.668
	Yok	1.77	2.75	
Kullandığı SSGİ	Sertralin	1.65	2.61	0.603
	Fluoksetin	1.65	2.77	

p: Mann Whitney U Testi

4.6.6. UKU Total Yan Etki Puanlarında Değişim Olan ve Olmayan Olguların Komorbid Tanılar Açısından Karşılaştırılması

UKU total yan etki puanlarında değişim olan ve olmayan olguların komorbid tanılar açısından karşılaştırılması tablo 15’te gösterilmiştir. Depresyon (p=0.041) ve AAB (p=0.010) tanısı alan olgularda total yan etki puanlarındaki değişim anlamlı derecede daha

yüksek saptanmıştır. Tablo 15’te gösterilen diğer psikiyatrik bozukluklar için gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 15: UKU Total Yan Etki Puanlarında Değişim Olan ve Olmayan Olguların Komorbid Tanılar Açısından Karşılaştırılması

Komorbid Tanılar	UKU Total Yan etki Puanlarında Değişim Var (n=31)	UKU Total Yan etki Puanlarında Değişim Yok (n=36)	P
	n(%)	n(%)	
Depresyon	5(16.1)	1(2.7)	0.041
Panik Atak	1(3.2)	0(0)	0.288
Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu	9(29)	2(5.5)	0.010
Sosyal Anksiyetesi Bozukluğu	23(74.1)	25(69.4)	0.946
Özgül Fobi	11(35.4)	6(16.6)	0.275
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	16(51.6)	13(36.1)	0.642
Obsesif Kompulsif Bozukluk	5(16.1)	7(19.4)	0.972
Enürezis	1(3.2)	3(8.3)	0.352
Enkoprezis	0(0)	1(2.7)	0.401
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	17(54.8)	11(30.5)	0.120
Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu	0(0)	1(2.7)	0.401
Tik Bozukluğu	3(9.6)	5(13.8)	0.900
Travma Sonrası Stres Bozukluğu	0(0)	2(5.5)	0.232

p:Mann Whitney U Testi

4.7. BAŞLANGIÇ CGI HASTALIK ŞİDDETİNE GÖRE DAVRANIŞSAL AKTİVASYON-UKU RUHSAL-UKU OTONOM-UKU TOTAL YAN ETKİ VARLIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI

Başlangıç CGI hastalık şiddet düzeyine göre, davranışsal Aktivasyon, UKU ruhsal, UKU otonom, UKU total yan etkinin var olup olmama durumuna göre karşılaştırılması Tablo 16’da gösterilmiştir. CGI hastalık şiddeti belirgin (n:48) ve ağır düzey (n:3) hasta grupları birleştirilmiştir ve CGI hastalık şiddeti orta (n:16) olan grupla karşılaştırılmıştır. Bu iki grup arasında yan etki tipleri açısından anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 16: Başlangıç CGI Hastalık Şiddetine Göre DA-UKU ruhsal-UKU otonom-UKU total yan etki varlığının karşılaştırılması

YAN ETKİ TİPİ		CGİ-Ş (4 olanlar) (n=16)	CGİ-Ş (5 ve üzeri olanlar) (n=51)	P
		n(%)	n(%)	
Davranışsal Aktivasyon	Var	2(12.5)	11(21.5)	0.718
	Yok	14(87.5)	40(78.5)	
UKU-Ruhsal	Var	7(43.7)	18(35.2)	0.542
	Yok	9(56.3)	33(64.8)	
UKU-Otonom	Var	6(37.5)	14(27.4)	0.534
	Yok	10(62.5)	37(72.6)	
UKU-Total	Var	9(56.2)	22(43.1)	0.359
	Yok	7(43.8)	29(56.9)	

P: Ki-kare Testi p değeri

4.8. TEDAVİ ÖNCESİ VE SSGİ TEDAVİSİ SONRASI ÜÇÜNCÜ AYDA CDI, SCARED VE CGI-HASTALIK ŞİDDETİ, DÜZELME, YAN ETKİ ÖLÇEK PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Tedavi başlangıcı ve SSGİ tedavisi sonrası üçüncü ayda CDI, SCARED ve CGI-hastalık şiddeti, düzelme, yan etki ölçek puanlarının karşılaştırılması tablo 17’de gösterilmiştir. CDI ölçek puanında, Scared Total ve Scared SAB, YAB, AAB alt ölçek puanları arasında tedavi başlangıcı ve tedavi sonrası üçüncü ayda, anlamlı düzeyde bir azalma olduğu saptanmıştır (sırasıyla; $p=0.003$, $p<0.001$, $p=0.023$, $p=0.001$, $p<0.001$). Scared panik bozukluk ve okul fobisi alt ölçeğinde tedavi başlangıcı ve tedavi sonrası üçüncü ayda, anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

CGI hastalık düzelme derecesi ve CGI ilaç yan etki şiddeti puanları, tedavinin 2. ve 12. Haftasındaki düzeylerine göre karşılaştırılmıştır. CGI hastalık düzelme puanlarında, tedavi başlangıcı ve tedavi sonrası üçüncü ayda anlamlı düzeyde azalma olduğu gösterilmiş olup ($p<0.001$), CGI ilaç yan etki şiddeti düzeyinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Ayrıca tabloda gösterilmemekle birlikte çalışma grubunun üç aylık izleminde tedavi öncesi ve tedavi sonrasında vücut kitle indeksi değişimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.118).

Tablo 17: Tedavi Öncesi ve Tedavisi Sonrası CDI, SCARED ve CGI-Ş,D,Y Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

DEĞİŞKEN	Tedavi Öncesi(M±SD)	Tedavi Sonrası 3. Ay (M±SD)	P
CDI	14.77±7.78	12.67±7.77	0.003
SCARED TOTAL	36.15±13.71	30.87±14.56	<0.001
SCARED SAB	8.85±3.75	8±3.59	0.023
SCARED YAB	8.42±4.91	6.97±4.33	0.001
SCARED PB	8.15±5.35	8.15±5.35	1.00
SCARED SEP	8.16±3.85	6.87±4.22	<0.001
SCARED OF	2.47±1.92	2.39±2.13	0.618
CGI-Ş	4.79±0.5	3.24±1.29	<0.001
CGI-D	3.66±0.92	2.56±1.29	<0.001*
CGI-Y	1.66±0.85	1.24±0.64	0.055*

P: Pair sample t testi ve Wilcoxon testi

*: Tedavinin 2. haftası ve 3. ayının Karşılaştırılması

4.9. SSGİ TEDAVİSİNİN SONLANDIRILDIĞI OLGULARIN ÖZELLİKLERİ VE İLAÇ KESİLME NEDENLERİ

SSGİ tedavisinin sonlandırıldığı olguların özellikleri ve ilaç kesilme nedenleri tablo 18’de gösterilmiştir. Toplam 70 hastanın dosya incelemesinde, 3 hastanın herhangi bir neden olmaksızın önerilen SSGİ tedavisini hiç kullanmadıkları, kalan 67 olgunun %19.4’ünde (n:13) ilaçla ilişkili yan etkiler nedeniyle ilaç tedavisinin sonlandırıldığı saptanmıştır. Bu 13 olgunun 6’sında davranışsal aktivasyon, 1’inde apati, 1’inde sedasyon, 1’inde döküntü, 1’inde bruksizm, 1’inde baş ağrısı, 1’inde suisid düşüncesi ve 1’inde suisid girişimi nedeniyle SSGİ tedavisi sonlandırılmıştır.

Tablo 18: SSGİ tedavisinin sonlandırıldığı olguların özellikleri ve ilaç kesilme nedenleri

Olgu	Yaş ve Cinsiyet	SSGİ Başlama Tanısı	Kullandığı SSGİ	Semptomların Başladığı İlaç Dozu	İlaç Kesilme Nedeni
1	7;K	AAB	Fluoksetin	10 mg	Apati
2	9;K	AAB	Sertralin	50 mg	Döküntü
3	10;K	SAB	Paroksetin	10 mg	Davranışsal Aktivasyon
4	15;E	OKB	Sertralin	50 mg	Sedasyon
5	16;K	YAB	Sertralin	50 mg	Bruksizm
6	13;K	SAB	Sertralin	50 mg	Baş ağrısı*
7	5;K	OKB	Fluoksetin	5 mg	Davranışsal Aktivasyon
8	8;E	YAB	Sertralin	25 mg	Davranışsal Aktivasyon
9	8;K	OKB	Sertralin	25 mg	Davranışsal Aktivasyon
10	10;E	YAB	Sertralin	25 mg	Suisid Düşüncesi
11	8;E	SAB	Sertralin	25 mg	Davranışsal Aktivasyon
12	15;K	MDB	Fluoksetin	20 mg	Suisid Girişimi
13	6;E	OKB	Fluoksetin	10 mg	Davranışsal Aktivasyon

*: İlaçla ilişkili nedensellik: Muhtemel Değil

4.10. ÖLÇEKLER ARASI KORELASYON BULGULARI

4.10.1. Komorbidite sayısı, Max. Eş Değer İlaç Dozları, Anne Eğitim Düzeyi, Baba Eğitim Düzeyi, Çocuğun Net Yaşı ile Yan Etki Tipleri Arasındaki Korelasyon

Çalışma grubunda kullanılan sertralin (n:45), fluoksetin (n:21), paroksetin (n:2) ve essitalopramın (n:2) maximum dozları hesaplandı. Antidepresanların doz eşdeğerini inceleyen bir çalışmadaki veriler doğrultusunda, çalışmada kullanılan maximum ilaç dozlarının eş değer dozları hesaplandı (151). Komorbidite sayısı, maximum eş değer ilaç dozları, anne eğitim düzeyi, baba eğitim düzeyi, çocuğun net yaşı ile yan etki tipleri arasındaki korelasyon tablo 19’da gösterilmiştir. Komorbidite sayısı ile UKU total puanı

($r=0.257$, $p=0.036$) ve UKU otonomik yan etki alt ölçek puanı ($r=0.342$, $p=0.005$) pozitif yönde korele bulunmuştur.

Tablo 19: Komorbidite sayısı, Max. Eş Değer İlaç Dozları, Anne Eğitim Düzeyi, Baba Eğitim Düzeyi, Çocuğun Net Yaşı ile Yan Etki Tipleri Arasındaki Korelasyon

YAN ETKİ TİPİ		DEĞİŞKEN				
		Komorbidite sayısı	Max. Eş değer İlaç Dozları	Anne Eğitim Düzeyi	Baba Eğitim Düzeyi	Çocuğun net yaşı
UKU Total Puan	r	0.257	-0.083	0.087	-0.099	0.004
	p	0.036	0.504	0.483	0.424	0.972
UKU Ruhsal Puan	r	0.127	-0.114	-0.018	-0.129	-0.009
	p	0.305	0.358	0.886	0.297	0.944
UKU Otonom Puan	r	0.342	-0.082	0.115	0.023	0.090
	p	0.005	0.509	0.354	0.852	0.470
DA Total Puan	r	0.162	-0.173	0.052	-0.138	-0.217
	p	0.192	0.162	0.676	0.264	0.078

4.10.2. Yan Etki Tipi ile SCARED Alt Ölçek Puanlarının Korelasyonu

Tablo 20’de araştırmacılar tarafından geliştirilen davranışsal aktivasyon, bipolar kayma, apati ve suisidaliteyi tarayan ölçekteki davranışsal aktivasyon total puanı ve UKU yan etki alt ölçekleri ile SCARED alt ölçek puanlarının korelasyonları karşılaştırılmıştır. UKU total yan etki puanı ile SCARED panik bozukluğu alt ölçek puanı ($r=0.298$, $p=0.018$) ve SCARED ayrılık anksiyetesi bozukluğu alt ölçek puanları ($r=0.296$, $p=0.019$) pozitif yönde korele bulunmuştur. UKU ruhsal yan etki puanı ile SCARED panik bozukluğu alt ölçek puanı ($r=0.255$, $p=0.044$) pozitif yönde korele bulunmuştur. UKU otonom yan etki puanı ile SCARED panik bozukluğu alt ölçek puanı ($r=0.300$, $p=0.017$) ve SCARED ayrılık anksiyetesi bozukluğu alt ölçek puanları ($r=0.372$, $p=0.009$) pozitif yönde korele bulunmuştur.

Tablo 20: Yan Etki Tipi ile SCARED Alt Ölçek Puanlarının Korelasyonu

YAN ETKİ TİPİ		SCARED ÖLÇEĞİ					
		SAB Puanı	Panik Bozukluk Puanı	YAB Puanı	AAB Puanı	Okul Fobisi Puanı	Scared Toplam Puanı
UKU Total Puan	r	-0.155	0.298	0.063	0.296	0.216	0.219
	p	0.225	0.018	0.626	0.019	0.089	0.084
UKU Ruhsal Puan	r	-0.241	0.255	0.011	0.186	0.186	0.134
	p	0.057	0.044	0.934	0.145	0.145	0.297
UKU Otonom Puan	r	-0.110	0.300	0.049	0.372	0.188	0.234
	p	0.392	0.017	0.701	0.009	0.139	0.064
DA Total Puan	r	0.081	0.000	0.038	0.091	0.114	0.099
	p	0.527	0.998	0.770	0.477	0.372	0.440

5. TARTIŞMA

Araştırmamızda Haziran 2017 – Haziran 2018 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran, SSGİ tedavisi monoterapi şeklinde başlanan, tanısal görüşme ve takipleri düzenli olan 18 yaş altı 70 çocuk ve ergen dahil edilmiştir. SSGİ ile ilişkili yan/istenmeyen etkiler, daha önce kliniğimizde geliştirilen ve kullanılan davranışsal aktivasyon, bipolar kayma, apati ve suisidaliteyi tarayan likert tipi bir ölçek ve UKU yan etki ölçeği ile üç aylık süre için taranmıştır. SSGİ tedavisi sonrası yan/istenmeyen etki sıklığı, bu durumlarla ilişkili olabilecek sosyodemografik değişkenler ve psikiyatrik komorbiditeler arasındaki ilişki incelenmiştir.

5.1. DAVRANIŞSAL AKTİVASYON

Çalışmamızda olguların %19.4'ünde (n:13) davranışsal aktivasyon gelişmiştir. Davranışsal aktivasyon gelişen 13 olgunun 6'sında ilaç tedavisi sonlandırılmıştır.

5.1.1. Davranışsal Aktivasyon Sıklığı

Bu çalışmada SSGİ kullanan çocuklarda tedavi öncesine göre tedavi sonrasında Davranışsal aktivasyonun anlamlı derecede arttığı bulunmuştur. Bu sonuç, SSGİ kullanan çocuklarda SSGİ'lerle ilişkili psikiyatrik yan etkilerin, özellikle de davranışsal aktivasyonun nispeten yaygın bir yan etki olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuç literatür ışığında değerlendirildiğinde diğer çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Wilens ve arkadaşlarının, 82 çocuk ve ergenle yaptığı bir çalışmada, SSGİ tedavisi ile ilişkili psikiyatrik yan etki sıklığı %22 (n:18) olarak belirtilmiştir (46). Bu yan etkiler içerisinde davranışsal aktivasyon belirtilerinden olan irritabilitenin (n:12) en sık görülen yan etki olduğu bildirilmiştir. Keller ve arkadaşları (38), majör depresif bozukluğu olan ergenlerde paroksetin ve imipraminin etkinliğine ilişkin yaptıkları çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, paroksetin tedavisi alan grupta psikiyatrik yan etki sıklığını %22.6 (n:21) olarak saptamış olup, bu yan etkiler arasında davranışsal aktivasyon belirtilerinden olan sinirliliğin (%8.6; n:8) en sık görülen yan etki olduğunu belirtmişlerdir. March ve arkadaşlarının (152), çocuk ve ergenlerde sertralinin etkinliğine ilişkin yaptığı randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, sertralin tedavisi alan grupta hastaların %37'sinde uykusuzluk, %13'ünde ise ajitasyon geliştiği saptanmıştır. Cook ve arkadaşları (153), OKB tanılı çocuk ve ergenlerde sertralin (50-200 mg) kullanımıyla ilişkili yaptıkları çift kör plasebo kontrollü çalışmada hiperkinezi sıklığını %11.7, sinirliliği %10.9 olarak saptamıştır. Riddle ve arkadaşları (11), OKB ve

depresif bozukluğu tanıları ile 20-40 mg doz aralığında fluoksetin kullanan çocuk ve ergenlerde, olguların %50'sinde davranışsal yan etkiler geliştiğini belirtmiştir. Geller ve arkadaşları (154), OKB tanılı çocuk ve ergenlerde fluoksetin (20-60 mg) kullanımıyla ilişkili yaptıkları çift kör plasebo kontrollü çalışmada hiperkinezi sıklığını %12.7 olarak saptamıştır. Anksiyete bozukluğu olan çocuklarda yapılan plasebo kontrollü fluvoksamin çalışmasındaki davranışsal aktivasyon sıklığı %48 olarak belirtilmiştir (43).

Bizim çalışmamızda 67 hastanın 13'ünde (%19.4) davranışsal aktivasyon rapor edilmiştir. Literatür verileri ve çalışmamızın sonuçları SSGİ başlanan çocuk ve ergenlerde davranışsal aktivasyonun sık görüldüğünü, tedavi başlangıcında ailenin bilgilendirilmesi ve takiplerde davranışsal aktivasyon belirtilerinin rutin değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda sertralin (n:45) ve fluoksetin (n:21) tedavisi alan hastalar çoğunlukta olup, fluvoksamin tedavisi alan hasta yer almamaktadır. Her ne kadar fluvoksamin çalışmasında davranışsal aktivasyon oranı %48 olarak bildirilse de (43), yaptığımız literatür taramasında SSGİ türleri ile davranışsal aktivasyon arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Literatürde ortalama davranışsal aktivasyon oranları çocuklarda %10.7; ergenlerde ise %2.1 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise davranışsal aktivasyon sıklığını %19.4 saptadık. SSGİ türü ve davranışsal aktivasyon ilişkisinin saptanabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.1.2. Davranışsal Aktivasyon ve Yaş

Davranışsal aktivasyon ergenlerle karşılaştırıldığında çocuklarda iki kat daha yaygındır ve klinik çalışmalarda en sık ilaç kesilme nedenlerindendir (7). Çocuklarda yapılan çift kör plasebo kontrollü bir gözden geçirmede, davranışsal aktivasyon sıklığı çocuklarda %10.7, adolesanlarda %2.1 olarak saptanmıştır (7). Coşkun ve arkadaşlarının yaptığı OKB tanısı olan okul öncesi çocuklarda fluoksetinin etkinliğini değerlendirdiği bir çalışmada, 6 hastanın 5'inde fluoksetinle ilişkili davranışsal aktivasyonun geliştiğini belirtmişlerdir (155). Bizim çalışmamızda da davranışsal aktivasyon geliştiren 13 olgudan 10'u (%76.9'u) 10 yaş ve öncesi yaş grubunda olup ($p<0.05$), bu veri davranışsal aktivasyonun daha küçük yaş çocuklarda daha sık olduğuna ilişkin literatür verileriyle tutarlılık göstermektedir.

5.1.3. Davranışsal Aktivasyon ve Cinsiyet

Davranışsal aktivasyonla ilişkili yapılan çalışmalarda cinsiyet açısından farklılık bildirilmemiştir (43). Çalışmamızda da mevcut literatür verileriyle uyumlu olarak davranışsal aktivasyon gelişen 13 olgunun 7'si (%53.8) erkek, 6'sı (%46.2) kız cinsiyetine

sahipti. Olgu sayısının azlığı nedeniyle bir yorumda bulunmak mümkün olmamakla birlikte sonuçlarımız davranışsal aktivasyonun her iki cinsiyette benzer oranda görüldüğünü düşündürmektedir.

5.1.4. Davranışsal Aktivasyon ve İlaç Dozu

SSGİ dozunun arttırılmasının aktivasyon sendromu belirtilerini arttırdığı (38) (39) ve dozun azaltılmasının aktivasyon belirtilerini azalttığını bildiren çalışmalar olmasına rağmen, aktivasyonun SSGİ dozundan bağımsız olarak ortaya çıktığını (40) ve daha düşük bir SSGİ dozunun daha fazla davranışsal aktivasyonla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (41). Literatür bilgisi ışığında konuyu bütüncül olarak değerlendirdiğimizde, çocuklarda SSGİ dozunun artırılması ile aktivasyon oranının artırdığı ve küçük yaşlardaki çocukların bu yan etkiye özellikle duyarlı olduğuna dair kanıtlar daha ağırlıktadır. Ancak çalışmamızda ilaç dozları ile davranışsal aktivasyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup, davranışsal aktivasyonun SSGİ dozundan bağımsız ortaya çıktığı belirten literatür verileriyle tutarlılık göstermektedir. Bu farklılığı; SSGİ tedavisinin sadece ilk 3 ayının değerlendirmeye katılması, bu süreçte ilacın tolere edilebilmesine öncelik verilmesi ve bu nedenle ilaçların yüksek dozda kullanılmamış olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

5.1.5. Davranışsal Aktivasyonun Seyri

Birçok araştırmacı, davranışsal aktivasyonun tedavinin erken safhasında veya doz değişikliklerinden hemen sonra başladığını belirtmişlerdir (35). Özellikle tedavi sonrası ilk 8 hafta içerisinde davranışsal aktivasyon belirtilerinin sık görüldüğü bilinmektedir (43). Ancak psikiyatrik yan etkilerin başlangıcını tartışırken, önemli bir metodolojik konu ortaya çıkmaktadır. Verilerimiz yan etkilerin ortaya çıktığı zamandan etkilenmiş olabilir. Yani, psikiyatrik yan etkiler hastanın poliklinik kontrolü öncesinde herhangi bir zamanda ortaya çıkan yan etkileri yansıtmaktadır. Çalışmamızda SSGİ tedavisinin üç aylık izleminde, mevcut literatürle uyumlu olarak, davranışsal yan etki geliştiren olguların %61.5'inde (n:8) yan etkiler tedavinin ilk 2 haftasında ortaya çıkmıştır. Verilerimiz, psikiyatrik yan etkilerin SSGİ'ye maruz kaldıktan kısa bir süre sonra çıktığını gözlemleyen literatür verileriyle tutarlılık göstermektedir (38). Literatürle birlikte elde edilen sonuçlarımız, SSGİ başlanan çocukların, tedavi başlangıcından sonraki özellikle ilk birkaç hafta içerisinde psikiyatrik yan etkiler açısından yakın izlenmesini ve hasta yakınlarının bu konuda bilgilendirilmesini önermektedir.

Davranışsal aktivasyon belirtileri sıklıkla doz azaltılması ya da tedavinin sonlandırılmasıyla gerilemektedir (11). Bu yan etkinin gerilemesi kullanılan ajanın farmakokinetik profiliyle paralellik göstermektedir (35). Buna göre, uzun yarılanma ömürlü ajanlara kıyasla kısa yarılanma ömüre sahip ajanlarla davranışsal aktivasyon belirtileri daha çabuk gerilemektedir. Çalışmamızda biz de, literatürle uyumlu şekilde SSGİ'lerin kesilmesiyle psikiyatrik yan etkilerin kullanılan ajanın farmokokinetik özelliğine paralel şekilde sonlandığını gözlemledik.

5.1.6. Davranışsal Aktivasyon ve Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü

Reinblatt ve ark. yaptığı bir çalışmada, ailede bipolar bozukluğu öyküsü varlığının, davranışsal aktivasyona yatkınlık oluşturmadığını saptamıştır (43); bu da davranışsal aktivasyonun manik belirtilerden farklı olduğunu gösteren verileri doğrulamaktadır (35). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar ailede bipolar öyküsü varlığının SSGİ'lere bağlı davranışsal aktivasyon gelişimi açısından yüksek risk oluşturduğunu belirtmektedir (42). Çalışmamızda olguların hiçbirinin aile öyküsünde tanı konulmuş bipolar bozukluk olmamakla birlikte, babalarında psikiyatrik hastalık olan grupta olmayanlara göre davranışsal aktivasyon sıklığı anlamlı oranda yüksek saptanmıştır ($p=0.005$). Çalışmamızda tanı konulmuş psikiyatrik hastalıklar tarandığından, babada eşik altı duygudurum belirtilerinin detaylandırılmaması bu farklılığı açıklayabilir.

5.1.7. Davranışsal Aktivasyon ve Komorbidite

Aktivasyon sendromu prevalansının, hastaların belirli alt gruplarında özellikle DEHB, zihinsel yetersizlik, otizm spektrum bozuklukları, Tourette sendromu, panik bozukluk olan çocuklarda daha sık olduğu (%20'den fazla) bildirilmiştir (7). Çalışmamızda davranışsal aktivasyon ile komorbid tanılar arası ilişki incelendiğinde, OKB tanısına sahip olgularda davranışsal aktivasyon anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0.031$). OKB'de daha yüksek SSGİ doz kullanımı bu durumu açıklayabilir. Çalışmamızda dışavurum bozuklukları, otizm, tik bozukluğu gibi öncelikle stimulan ve antipsikotik tedavi ihtiyacının sık olduğu olgulardan ziyade anksiyete bozukluğu nedeniyle işlevselliği bozulan çocuk ve ergenler incelenmiştir. Sonuç olarak, çalışmamızda SSGİ monoterapisi alan hastalar dahil edildiğinden literatürde davranışsal aktivasyona yatkınlık oluşturduğu bilinen dışavurum bozuklukları ve tik bozukluğu tanılarında sahip olguların sıklığı azalmıştır. Bu durum literatürde yatkınlık oluşturduğu belirtilen komorbid tanılara ilişkin yorumumuzu kısıtlamaktadır.

5.2. BİPOLAR KAYMA

Çalışmamızda SSGİ tedavisi sırasında manik kayma gerçekleşen olgu olmamıştır. Olgu sayımızın nispeten düşük olması ve tedavinin ilk üç ayında yan/istenmeyen etkilerin taranması nedeniyle manik kaymayla ilişkili yorumda bulunmak mümkün görünmemektedir.

5.3. APATİ/AMOTİVASYONEL SENDROM

Çalışmamızda olguların %3'ünde (n:2) apati/amotivasyonel sendrom tablosu gelişmiştir. Bu olgulardan biri; 7 yaşında seperasyon anksiyete tanılı kız hasta, fluoksetin 10 mg tedavisi almaktayken tedavisinin 6-8. haftasında, öğretmeni ve annesi tarafından belirtilen derslerini eskisi kadar önemsememe, boşvermişlik, tembellik tablosu gelişmiştir. İlaç tedavisi sonlandıktan sonraki bir hafta içerisinde belirtiler gerilemiştir. İkinci olgumuz, 7 yaşında sosyal anksiyete bozukluğu tanılı erkek hasta, sertralin 50 mg tedavisi almaktayken, tedavinin 12. Haftasında hiçbir şeyi umursamamak, özelliklerini derslerini eskisi kadar önemsememe tablosu gelişmiştir. Sertralin tedavisi 50 mg'dan 25 mg'a düşüldüğünde belirtiler 10 gün içerisinde gerilemiştir.

5.3.1. Apati/Amotivasyonel Sendrom Sıklığı

Çocuk ve ergenlerde SSGİ'lerin tetiklediği apati/amotivasyonel sendrom ilişkili prevelans verileri mevcut olmayıp, vaka serileri bulunmaktadır. Literatürde SSGİ'lerin tetiklediği apatiye ilişkin 5 raporda toplam 14 vaka bildirilmiştir (130) (136) (132) (138) (156). Çoğunlukla erişkinlerde olmak üzere (136), birkaç adölesan ve daha az olarak da çocuklarda bildirilmiştir (132). Pediatrik anksiyete bozukluğunda fluvoksamin kullanımına ilişkin RUPP çalışmasının uzun dönem takiplerinde 43 hastanın %5'inde (n:2) fluvoksaminin indüklediği apati sendromu tanımlanmıştır (156). Çalışmamızda SSGİ kullanan 67 hastanın %3'ünde (n:2) amotivasyonel sendrom gelişmiş olup, mevcut literatür verileriyle birlikte bu fenomenin nadir olduğu düşünülebilir.

Yaptığımız literatür taramasında SSGİ türleri ile apati arasında bir ilişki saptanmamış olup; fluvoksamin, fluoksetin ve paroksetin, sertralin gibi birçok SSGİ ile apati gelişimi tanımlanmıştır. Fluvoksaminle gelişen apati sendromu literatürde 5 olguda tanımlanmış olup, 2 hasta çocuk ve ergen yaş grubundandır (156). Çalışmamızda bir hasta sertralin, diğeri ise fluoksetin kullanmaktaydı. Sertralinle ilişkilendirilen apati sendromu literatürde sadece bir erişkin vakada bildirilmiştir (157). Çocuk ve ergenlerde sertralinle

indüklenen apati sendromunun bildirilmemiş olması nedeniyle olgumuzun literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

5.3.2. Apati/Amotivasyonel Sendrom ve Yaş

Literatürde, SSGİ'lerin tetiklediği apati çocuk ve ergenlerde 7 olguda rapor edilmiştir (132) (156). Bu olgulardan 5'i adölesan yaş grubundandır. Çalışmamızda amotivasyonel sendrom gelişen vakalardan her ikisi 7 yaşında olup literatürde bildirilen SSGİ'lerle ilişki apati sendromu olgularının yaş aralığıyla (156) benzerlik göstermektedir.

5.3.3. Apati/Amotivasyonel Sendrom Seyri

SSGİ'lerle ilişki apati belirtileri, literatürde eşlik eden diğer parkinsonizm belirti olmaksızın düz afekt, hiçbir şeyi umursamamak, tembellik, depresif mood olmaksızın pasiflik/boş hissetme olarak tanımlanmıştır. Genellikle çocuk ve ergenlerin apatiyle ilişkili şikayetlerinin olmadığı, ancak ebeveynlerinin ve çevredekilerin yan etkileri fark ettikleri bilinmektedir. Bildirilen vakalara paralel olarak çalışmamızda apati gelişen her iki olguda da, ebeveynleri tarafından boşvermişlik, derslerini eskisi kadar önemseme, tembellik hali tanımlanmıştır.

Amotivasyonel sendrom belirtilerinin silik oluşu, hastaların içgörüsünün olmaması ve geç başlangıcının olması nedeniyle daha az tanındığı bilinmektedir. Herhangi bir SSGİ ile genellikle 6-8 haftalık tedavi sonrası ortaya çıktığı belirtilmektedir (132). Literatürde amotivasyon sendromun başlangıç zamanına ilişkin verilere paralel olarak, çalışmamızda her iki hastada da tedavinin 8. haftasından sonra belirtiler görülmüştür. Fluoksetin kullanan hastada ilaç kesildiğinde, sertralin kullanan hastada ise ilaç dozu azaltıldığında belirtiler gerilemiştir.

5.3.4. Apati/Amotivasyonel Sendrom ve Komorbidite

Spesifik tanıların SSGİ ile indüklenen apati geliştirmeye yatkın olup olmadığı belirsizdir. Ancak yüksek doz SSGİ kullanımı nedeniyle OKB'de daha sık görülebileceği belirtilmektedir. Literatürde çocuk ve ergenlerde amotivasyonel sendrom bildirilen vakaların DSM-IV'e göre tanıları ise, OKB (n:2), anksiyete bozukluğu (n:2), MDB (n:1), BTA-depresif bozukluktur (n:1). Çalışmamızda apati gelişen olgularımızdan birinde sosyal anksiyete bozukluğu, diğerinde ise seperasyon anksiyete bozukluğu tanıları mevcuttu. Apati ile psikiyatrik tanı arasındaki ilişki net olmadığından, ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.4. SUİSİDALİTE

Çalışmamızda olguların %3'ünde (n:2) suisidalite gelişmiştir. Bu olgulardan biri; 15 yaşında majör depresyon ve konversif bayılmaları olan kız hasta, fluoksetin 20 mg tedavisi almaktayken tedavisinin 6-8.haftasında, 8 tane fluoksetin içerek intihar girişiminde bulunmuştur. Hasta daha sonra takiplerine düzenli şekilde devam etmemiştir. İkinci olgumuz, 10 yaşında yaygın anksiyete bozukluğu tanılı erkek hasta, sertralin 25 mg tedavisi almaktayken, tedavinin 10.gününde kendini öldürmekle ilgili söylemleri, aşırı hareketlilik, çabuk sinirlenme ve agresiflik şikayetleri nedeniyle annesi tarafından acil olarak polikliniğimize başvurmuştur. İlaç tedavisi sonlandırıldığında, davranışsal aktivasyon belirtileri bir hafta içerisinde gerilmiş olup, takiplerinde suisid düşüncesi tekrarlamamıştır.

5.4.1. Suisidalite Sıklığı

TADS çalışmasında tedavinin 36 haftalık uzun dönem etkinlik fazında %10 olgu (n:44) en az bir intihar girişiminde bulunmuştur (48). TORDIA çalışmasında ise katılımcıların %14.4'ünde (n:48) en az bir intihar olayı meydana gelmiştir (123). Hem TORDIA hem TADS çalışmasında tamamlanmış intihar bulunmamaktadır. Çalışmamızda, bir olguda intihar girişimi, bir olguda intihar düşüncesinin ortaya çıkması şeklinde iki hastada (%3) suisidalite meydana gelmiştir. Literatürde, tedavi öncesi depresyon şiddetinin yüksek olması ile suisidalite ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda depresyon tanısı olan olgularının az olması (n:6) nedeniyle TADS ve TORDIA çalışmalarına göre suisidalite sıklığı beklendiği gibi daha az saptanmıştır.

SSGİ'ler arasında ilk olarak paroksetin tedavisi ile ilişkili intihar davranışında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir. Paroksetin verilerinin kapsamlı gözden geçirilmesinin ardından diğer SSGİ'lere ilişkin intihar eğiliminin artma olasılığı incelenmiş ve plaseboya kıyasla hafifçe artmış intihar eğilimi saptanması sonucunda FDA tüm antidepresanlara “kara kutu” uyarısı konulması talimatını vermiştir. TADS çalışmasında fluoksetin, TORDIA çalışmasında ise fluoksetin, paroksetin, sitalopram ve venlafaksin tedavileri kullanmıştır. Bizim çalışmamızda bir hastada fluoksetin ile intihar girişimi (8 tane fluoksetin içerek) diğerinde ise sertralin ile intihar düşüncesi (intihar düşüncesi söylemi) meydana gelmiştir. SSGİ türü ve suisidalite ilişkisinin saptanabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.4.2. Suisidalite ve Yaş

Daha önce yapılan çalışmaların bir meta analizinde 25 yaşın altındaki yetişkinlerde intihar olaylarının artmış olduğu (OR:1.62) (93) gösterilmiş olmakla birlikte, yaş ve cinsiyet açısından farklılık bildirilmemiştir. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde, suisidalite gelişen olgulardan biri 10 yaşında yaygın anksiyete bozukluğu tanısı olan erkek, diğeri 15 yaşında konversif bozukluk ve komorbid depresif bozukluğu olan ergen bir kız hastaydı. Olgu sayımızın azlığı nedeniyle yorum yapmak mümkün olmamakla birlikte sonuçlarımız SSGİ'lerin tetiklediği suisidalite ile yaş ve cinsiyet arasında bir ilişki olmadığını düşündürmektedir.

5.4.3. Suisidalitenin Seyri

Aktivasyon sendromundaki riskle benzer şekilde, suisidalite riskinin antidepresan tedavisinin ilk haftasında daha yüksek olmasına ilişkin bulgular mevcuttur (91). Literatürdeki verilere paralel şekilde her iki vakamızda da SSGİ tedavisi sonrası 1 ay içerisinde intihar olayları meydana gelmiştir. Ayrıca yaptığımız literatür taramasında davranışsal aktivasyon ile suisidalite arasında ortak nörobiyolojik süreçlerin olduğunu saptadık. Olgularımızın birinde suisid düşüncesiyle eş zamanlı davranışsal aktivasyon belirtileri meydana gelmiştir. Bulgumuz intihar olaylarının hem başlangıç zamanı hem de davranışsal aktivasyonla ilişkisi açısından literatür verilerini desteklemektedir. Literatür ve çalışma verilerimiz ışığında, davranışsal aktivasyon gelişen çocuk ve ergenlerde suisidalitenin rutin sorgulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

TADS çalışmasında TORDIA çalışmasındaki benzer şekilde SSGİ'lerle ilişkili intihar olayları prediktörleri olarak akut kişilerarası çatışma, başlangıçta intihar düşüncesinin ve depresyon şiddetinin daha yüksek seviyede olması, persiste eden depresyon ve depresif belirtilerde minimal iyileşme olarak saptanmıştır (92). Çalışmamızda intihar olayı meydana gelen iki olgudan biri konversif bozukluğu tanısı mevcut olup eş zamanlı depresif olan bir hastaydı. Olgunun başlangıç değerlendirmesinde depresyon ve pasif intihar düşüncesi şiddetinin yüksek olması, literatürde bahsedilen antidepresanlarla ilişkili intihar olaylarındaki prediktörleri desteklemektedir.

5.5. FİZİKSEL YAN ETKİLER

Çalışmamızda SSGİ tedavisi sonrası ilk üç ayda UKU yan etki ölçeğine göre yan etkilerin sıklığı değerlendirildiğinde, ruhsal yan etki alt ölçeğindeki belirtilerden herhangi biri hastaların en az %37.3'ünde (n:25), otonomik yan etki alt ölçeğindeki belirtilerden herhangi biri hastaların en az %29.9'unda (n:20), sadece döküntü (n:2) ve baş ağrısının (n:4) dahil edildiği diğer yan etkiler alt ölçeğinde belirtiler ise hastaların %6'sında saptanmıştır. Fiziksel yan etkiler tedavisi ilk 6-8 haftası içerisinde spontan gerilemiştir. Hastalardan birinde baş ağrısı, birinde sedasyon diğerinde ise döküntü nedeniyle ilaç tedavisi sonlandırılmıştır.

5.5.1. Fiziksel Yan Etki Sıklığı

Bildirilen en sık SSGİ yan etkilerinin, psikiyatrik belirtilerden ziyade fiziksel nitelikte olduğu bilinmektedir (8). TADS çalışmasında fluoksetinin yaygın fiziksel yan etkileri, baş ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı, uykusuzluk ve sedasyon olarak saptanmıştır (8). Sertralin çalışmalarındaki en yaygın yan etkiler ise, yorgunluk, konsantrasyon bozukluğu, uykusuzluk, sersemlik, huzursuzluk, baş ağrısı, mide rahatsızlıkları ve boğaz ağrısıdır (24) (25). Daha önceki bir çalışmada SSGİ kullanımına ilişkin fiziksel yan etki yaşayanların sıklığı %60 olarak saptanmıştır (10). Çalışmamızda SSGİ tedavisi sonrası ilk 3 ayda UKU yan etki ölçeğine göre yan etkilerin sıklığı değerlendirildiğinde, ruhsal yan etki alt ölçeğindeki belirtilerden herhangi biri hastaların en az %37.3'ünde (n:25), otonomik yan etki alt ölçeğindeki belirtilerden herhangi biri hastaların en az %29.9'unda (n:20), sadece döküntü (n:2) ve baş ağrısının (n:4) dahil edildiği diğer yan etkiler alt ölçeğinde belirtiler ise hastaların %9'sında (n:6) saptanmıştır. Bulgularımız SSGİ'lerin tedavi başlangıcından sonraki kısa dönem içerisinde sık görülen fiziksel yan etkilere neden olduğuna dair literatür verilerini desteklemektedir.

5.5.2. Fiziksel Yan Etkiler ve Sosyodemografik Özellikler

Fiziksel yan etkiler literatürde uyku sorunları ve GIS belirtiler olmak üzere başlıca iki majör gruba ayrılmaktadır. Wilens ve ark. SSGİ'lerle tedavi edilen çocuk ve ergenlerde GIS ile ilişkili yan etkileri %29, uyku bozukluklarıyla ilişkili yan etkileri %35 oranında saptamışlardır (46). Daha önce yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, ruhsal yan etkilerden olan sedasyon SSGİ kullanan çocuklarda %3, ergenlerde ise %11.3 oranında saptanmıştır. SSGİ'lere bağlı sedasyonun yaşla birlikte artan sıklıkta görüldüğü bilinmektedir. Çalışmamızda olguların %6'sında (n:4) sedasyon, %16.4'ünde (n:11) uyku sorunları gelişmiştir. Sedasyon gelişen 4 olgunun 3'ü 10 yaş üzeri yaş grubunda olup, bu

farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Mevcut çalışmalardan farklı olarak, olgu sayımızın nispeten az, takip süremizin daha kısa olması nedeniyle sedasyon sıklığını daha az saptamış olabiliriz.

SSGİ'lere bağlı otonomik yan etkilerden olan bulantı ve kusmanın sık görüldüğü bilinmektedir. Buna rağmen bu yan etkilerin kısa süreli olduğu ve ilaç kesilmesine nadiren neden olduğu bildirilmiştir (8). Plasebo kontrollü çalışmalarda SSGİ'lere bağlı bulantı ve kusma sıklığı çocuklarda ortalama %8.1 (plasebo grubunda %3.7), adölesanlarda ise ortalama %3.6 (plasebo grubunda %2.8) olarak tespit edilmiştir. Literatür verileri çocuklarda SSGİ'lere bağlı bulantı ve kusmanın adölesan ve yetişkinlere göre daha fazla olduğunu bildirmiştir. Biz de çalışmamızda bulantı ve kusma sıklığını %22.4 (n:15) olarak saptadık. Çalışmamızda literatür verileriyle uyumlu olarak ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, SSGİ'lere bağlı bulantı ve kusma sıklığını 10 yaş ve altı yaş grubunda (n:9), 10 yaş üzeri yaş grubuna (n:6) göre daha fazla olduğunu saptadık ($p>0.05$). SSGİ'lere bağlı otonomik yan etki puanları ile sosyodemografik özellikler arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, otonomik yan etki puanlarının küvöz bakımı olan çocuklarda, küvöz bakımı olmayan çocuklara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık ($p=0.017$). Bu bulguyu yorumlamak güç olmakla birlikte küvöz bakımı öyküsü olan çocuklarda doğum sonrasında fiziksel ve nörolojik gelişimleri ile zorluklar olma ihtimali daha yüksek olabileceğinden, bu durumun maturasyonel gecikmeyle ilişkili olabileceği ve psikotrop ilaçların otonomik yan etkilerine karşı daha yatkın olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Özellikle küvöz bakımı öyküsü olan çocuklarda SSGİ tedavi sürecinde otonomik yan etkileri sorgulamak iyi olacaktır.

Sezaryen olan grupta, normal doğum olan gruba göre tedavi öncesi ve sonrasında UKU total yan etki puanları daha yüksek saptanmıştır ($p=0.043$). Literatürde bu konuyla ilgili bir bilgiye rastlanmamıştır. Olgularda sezaryenin elektif şartlarda mı yoksa tıbbi komplikasyonlara sekonder mi olduğunun bilinmemesi bu veriye ilişkin yorumumuzu kısıtlamaktadır. Sezaryen ile SSGİ'lere bağlı yan etki arasındaki ilişkinin daha büyük örnekleme araştırılmasının yararlı olacağı kanaatindeyiz.

5.5.3. Fiziksel Yan Etkiler ve Komorbidite

Literatürde SSGİ'lere bağlı ruhsal yan etkiler ile psikiyatrik komorbid tanı ilişkisini inceleyen literatür verisine rastlanılmamıştır. Çalışmamızda SSGİ'lere bağlı ruhsal yan etki ile komorbid psikiyatrik tanıları arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, depresyon tanısı olan

olgularda, olmayan olgulara göre UKU ruhsal yan etki puanlarını anlamlı olarak daha yüksek bulduk ($p=0.016$). Depresyona ait başlangıçta var olan belirtiler (Örn; konsantrasyon sorunları, gerginlik, uyku sorunları) tedavi sürecinde hasta tarafından yanlış yorumlanıp SSGİ'lere bağlı ruhsal yan etki olarak değerlendirilmesine yol açmış olabilir. Bu nedenle depresyonu olan olgularda tedavi sırasındaki ruhsal yan etkilerin başlangıç belirtilerinden önemli ölçüde farklı olup olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Ayrılık anksiyete bozukluğunun ileriki dönemde panik bozukluk gelişimi için risk faktörü olduğu (158), panik bozukluğun fizyolojik uyarılara karşı aşırı duyarlılıktan kaynaklandığı (159) ve AAB ve PB için ortak olan genetik faktörlerin CO₂'ye duyarlılığı etkileyebileceğine (160) dair literatür verileri bulunmaktadır. Ayrıca ayrılık anksiyete bozukluğunda baş ağrısı, mide ağrısı, baş dönmesi, kas ağrıları gibi somatik belirtilerin sık görüldüğünü bilinmektedir. SSGİ'lere bağlı otonomik yan etkiler ile komorbid psikiyatrik tanımlar arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, AAB ve DEHB olan olgularda, olmayan olgulara göre otonomik yan etki puanlarını anlamlı olarak daha yüksek saptadık (sırasıyla; $p=0.009$ ve $p=0.034$). Olgu sayımızın nispeten yetersiz olması nedeniyle yorum yapmak mümkün olmamakla birlikte, bulgularımız AAB'de var olan otonomik hipersensitivitenin SSGİ'lere bağlı otonomik yan etkilere duyarlılığı artırabileceği düşünülebilir.

5.5.4. Fiziksel Yan Etkilerin Seyri

SSGİ'lerle ilişkili fiziksel yan etkilerin sıklıkla tedavinin ilk 3 ayında ortaya çıktığı ve spontan gerilediği bilinmektedir (8). Çalışmamızda literatür verileriyle uyumlu olarak fiziksel yan etkileri özellikle tedavinin ilk 6-8 haftasında geliştiğini gözlemledik. Klinisyenlerin SSGİ başlanan hastalarda tedavinin ilk haftalarında fiziksel yan etkileri sorgulaması, bunların sıklıkla geçici olduğuna dair hastaya ve aileye bilgi vermesi, tedavinin uyumu ve etkinliği açısından faydalı olacaktır.

5.6. TEDAVİ YANITI

Anksiyete bozukluğu olan çocuk hastalarda antidepresanla ilişkili iyileşmenin tedavinin erken döneminde ortaya çıktığı ve SSGİ'lerin diğer grup antidepresanlara göre daha hızlı ve daha büyük iyileşme ile ilişkili olduğu bilinmektedir (161). Anksiyete bozukluğunda SSGİ tedavi yanıtının incelendiği bir meta analizde, istatistiksel olarak tedavi başlangıcından sonraki 2 hafta içinde belirgin tedavi etkilerinin görüldüğü ve klinik olarak anlamlı farklılıkların 6 hafta içerisinde ortaya çıktığı belirtilmiştir (161). Çalışmamızda literatür verilerine benzer şekilde SSGİ tedavisi öncesi (ortalama: 4.79 ± 0.5) ve sonrası üçüncü ayda (ortalama: 3.24 ± 1.29) CGİ hastalık şiddeti puanları arasında

anlamalı bir azalma saptanmıştır. SSGİ sonrası tedavi yanıtı, ilacın başlanması sonrası 2. hafta ve 3. ay arasında kıyaslandığında CGI düzelme puanları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bulgularımız anksiyete bozukluğu, OKB, depresyon, TSSB tanılı çocuk ve ergenlerde SSGİ'lerin etkin olduğuna dair literatür verilerini desteklemektedir.

5.7. TEDAVİ SONLANDIRILMASI

Antidepresan tedavisi sonrası gelişen yan/istenmeyen etkiler, tedavinin sonlandırılmasına neden olmaktadır (7) (162) (163). SSGİ'ler TSA'lar gibi eski kuşak ilaçlardan daha güvenli ve tolere edilebilirken, meta-analitik veriler SSGİ tedavisi alan hastaların %12-26'sında ilaç sonrası gelişen yan etkiler nedeniyle tedavinin sonlandırıldığını belirtmektedir (164) (165). Çalışmamızda literatür verileriyle uyumlu olarak, SSGİ alan 67 hastanın 13'ünde (%19.4) yan etkiler nedeniyle ilaç tedavisi sonlandırılmıştır. Çalışmamızda ilaç kesilmesine neden olan en sık yan etki, davranışsal aktivasyon (n:6) olarak saptanmıştır.

5.8. KOMORBİDİTE SAYISI İLE SSGİ'LERE BAĞLI GELİŞEN YAN ETKİ İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Literatürde SSGİ'lere bağlı yan etkiler ile psikiyatrik komorbidite ilişkisini inceleyen veriye rastlanmamıştır. Çalışmamızda komorbid psikiyatrik sayısı ile UKU total yan etki ölçek puanı ve UKU otonomik yan etki ölçek puanı arasında pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir. Bu durumu komorbidite sayısı arttıkça ilaçların daha fazla yan etki yapıyor olabilmesi ve tedavi başlangıcında farkedilmeyen ve tanımlanmayan duygusal ve davranışsal semptomların tedavinin ileriki aşamasında aile tarafında yan etki olarak yorumlanmış olabilmesiyle açıklanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, SSGİ kullanan çocuk ve ergenlerde;

- ✓ Fiziksel ve psikiyatrik yan / istenmeyen etkilerin sık görüldüğü, davranışsal aktivasyonun görece sık bir yan etki olduğu
- ✓ Küçük yaş, OKB tanısı ve babada psikiyatrik hastalık öyküsü varlığının davranışsal aktivasyon için risk faktörü olabileceği;
- ✓ Bipolar kayma, suisidalite ve apatinin nadir görülen istenmeyen etkiler olduğu; ancak ilaç kesimine neden olabileceğinden dikkatli izlem gerektirdiği,
- ✓ Fiziksel yan etkilerin tedavinin erken döneminde ortaya çıktığı ve spontan gerilediği,
- ✓ Depresyonun ruhsal yan etki gelişimi açısından risk faktörü olabileceği,
- ✓ AAB ve DEHB'nin otonomik yan etki gelişimi açısından risk faktörü olabileceği,
- ✓ Depresyon ve AAB'nin UKU total yan etki gelişimi açısından risk faktörü olabileceği,
- ✓ Küvöz bakımı olan olgularda küvöz bakımı olmayan olgulara göre otonomik yan etkilerin sık olduğu,
- ✓ Sezaryen doğum olan olgularda normal doğum olan hastalara göre UKU total yan etkilerin daha sık görüldüğü sonucuna varılmış olup,
- ✓ Komorbidite sayısı ile UKU yan etki ölçek puanları (total, otonomik) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Klinisyenler SSGİ başlamayı düşündüğü her çocuk ve ergen hastada muhtemel yan/istenmeyen etkileri iyi bilmeli ve takip sürecinde iyi sorgulamalıdır. Çalışmamızda elde edilen veriler, hangi hasta popülasyonda ne tür yan etkiler gelişebileceğine dair birtakım öngörülerde bulunmakla birlikte, tüm hastalarda olası yan/istenmeyen etkilerin standart bir şekilde sorgulanmasını önermektedir. Psikofarmakolojik tedavi esnasında karşılaşılan yan/istenmeyen etkiler tedavi uyumsuzluğu ve başarısızlığının önemli sebeplerinden birisi olduğu bilinmektedir. Yan/istenmeyen etkiler konusunda hasta ve hasta yakınlarının tedavi başlangıcında doğru bir şekilde bilgilendirilmesi, bu durumların tedavi süresince dikkatli şekilde takip edilmesi ve tespit edildiğinde doğru şekilde yönetilmesi tedavi uyumu ve tedavi başarısı açısından önemlidir.

7. KISITLILIKLAR

Çalışmamız, mevcut verilerin retrospektif bir incelemesi olduğundan, fiziksel ve psikiyatrik yan etkilerin sürekliliğini veya nüksetmesini belirlemek için uzun süreli takibi mümkün kılmamaktadır.

Hem toplam olgu sayısının nispeten az olması hem de alt gruplardaki vaka sayısının az olması gerekli bazı durumlarda karşılaştırma yapmayı zorlaştırmaktadır. Ayrıca, çalışmamıza SSGİ monoterapisi alan çocuk ve ergen hastaların dahil edilmesi, tanı çeşitliliğinin azalmasına yol açmıştır.

Çalışmamızda bir diğer kısıtlılık ise kontrol grubunun olmamasıdır.

8. GÜÇLÜ YANLARI

Çalışmamıza dahil edilen çocuk ve ergenlerin detaylı klinik değerlendirilmesinin yapılmış olması, yan etki ve etkinlik ölçeklerinin düzenli olarak doldurulmuş olması ve SSGİ'lerin monoterapi şeklinde kullanılması (diğer psikotrop ajanlarla etkileşimi azalttığından) çalışmamızın güçlü yanlarıdır. Literatürde SSGİ başlanan çocuk ve ergenlerde yan/istenmeyen etki sıklığını ve bu durumların sosyodemografik özellik ve komorbid psikiyatrik bozukluklarla ilişkisini inceleyen bildiğimiz kadarıyla az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmamızın literatüre önemli bir katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

1. Murray ML, de Vries CS, Wong IC. A drug utilisation study of antidepressants in children and adolescents using the general practice research database. *Arch Dis Child*. 2004 ve 89:1098–102.
2. Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry*. 2006 ve 163:41–7.
3. Zito JM, Safer DJ, dosReis S, Gardner JF, Magder L, Soeken K, Boles M, Lynch F, Riddle MA: Psychotropic practice patterns for youth: A 10-year perspective. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157:17–25, 2003.
4. Zito JM, Tobi H, De Jong-van den Berg LT, Fegert JM, Safer DJ, Janhsen K. Antidepressant prevalence for youths: a multi-national comparison. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006 ve 15:793–8.
5. Cheung AH, Emslie GJ, Mayes TL. Review of the efficacy and safety of antidepressants in youth depression. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005 ve 46:735–54.
6. Martin A, Young C, Leckman JF, Mukonoweshuro C, Rosenheck R, Leslie D. Age effects on antidepressant-induced manic conversion. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004 ve 158:773–80.
7. Safer DJ, Zito JM. Treatment-emergent adverse events from selective serotonin reuptake inhibitors by age group: children versus adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 ve 16:159–69.
8. Emslie G, Kratochvil C, Vitiello B, Silva S, Mayes T, McNulty S, et al. Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): safety results. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 ve 45:1440–55.
9. Gordon M, Melvin G. Selective serotonin re-uptake inhibitors—a review of the side effects in adolescents. *Aust Fam Physician*. 2013 ve 42:620–3.
10. Goodyer I, Dubicka B, Wilkinson P, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and routine specialist care with and without cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression: randomised controlled trial. *BMJ* 2007 ve 335:142.
11. Riddle MA, King R, Hardin MT, Scahill L, Ort S, Chappell P, Rasmussen A, Leckman J: Behavioral side effects of fluoxetine in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1:193–198, 1991.
12. CheungAH, EmslieGJ,MayesTL.Review of the efficacy and safety of antidepressants in youth depression. *J Child Psychol Psychiatry* 2005 ve 46:735–54.
13. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 ve 63:332-339.
14. US Food and Drug Administration. Relationship between psychotropic drugs and pediatric suicidality: review and evaluation of clinical data. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065b1-10-TAB08-Hammads-Review.pdf>. Accessed January 10, 2005.
15. Gibbons RD, Brown CJ, Hur K, et al. Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment: reanalysis of the randomized placebo-controlled studies of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2012 ve 69:580-7.
16. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2007 ve 297:1683–96.
17. MerikangasKR, HeJP,BursteinM,etal.Lifetime prevalence of mental disorders in US adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication–Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 ve 49(10):980-989.

18. Rutter M, Kim-Cohen J, Maughan B. Continuities and discontinuities in psychopathology between childhood and adult life. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006 ve 47(3-4):276-295.
19. Jane Garland E, Kutcher S, Virani A, Elbe D. Update on the use of SSRIs and SNRIs with children and adolescents in clinical practice. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016 ve 25(1):4-10.
20. Nash J, Nutt D. Antidepressants. *Psychiatry* 2007 ve 6:289–94.
21. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry DA. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 ve 2:CD002317.
22. Leonard HL, March J, Rickler KC, Allen AJ. Pharmacology of the selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997 ve 36:725–36.
23. Emslie G, Kratochvil C, Vitiello B, Silva S, Mayes T, McNulty S, et al. Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): safety results. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 ve 45:1440–55.
24. Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, et al. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med* 2008 ve 359:2753–66.
25. Melvin GA, Tonge BJ, King NJ, et al. A comparison of cognitive-behavioral therapy, sertraline, and their combination for adolescent depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006 ve 45:1151–61.
26. Goodyer I, Dubicka B, Wilkinson P, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and routine specialist care with and without cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression: randomised controlled trial. *BMJ* 2007 ve 335:142.
27. Nilsson M, Joliat MJ, Miner CM, et al. Safety of subchronic treatment with fluoxetine for major depressive disorder in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004 ve 14:412–17.
28. Weller EB, Weller RA, Kloos AL, et al. Impact of depression and its treatment on the bones of growing children. *Curr Psychiatry Rep* 2007 ve 9:94–8.
29. 2004, Scharko AM. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction in adolescents: A Review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* ve 43:1071–79.
30. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry* 2001 ve S3:10–21., 62.
31. Teicher MH, Glod C, Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1990 ve 147:207–210.
32. [gov/CDER/DRUG/antidepressants/AntidepressantPHA.htm](http://www.fda.gov/CDER/DRUG/antidepressants/AntidepressantPHA.htm)., FDA. Worsening depression and suicidality in patients being treated with antidepressant. 2004. Available at: <http://www.fda.gov/CDER/DRUG/antidepressants/AntidepressantPHA.htm>.
33. Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry* 2006 ve 41–47., 163:.
34. Goodman WK, Murphy TK, Storch EA. Risk of adverse behavioral effects with pediatric use of antidepressants. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 ve 191:87–96.
35. Walkup J, Labellarte M: Complications of SSRI treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 11:1–4, 2001.
36. Murray ML, de Vries CS, Wong IC. A drug utilisation study of antidepressants in children and adolescents using the general practice research database. *Arch Dis Child*. 2004 ve 89:1098–102.
37. ick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA*. 2004 ve 292:338–43.
38. Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher SP, Birmaher B, Hagino OR, Koplewicz H, Carlson GA, Clarke GN, Emslie GJ: Efficacy of paroxetine in the treatment

- of adolescent major depression: A randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:762–772, 2001.
39. Birmaher B, Axelson DA, Monk K, Kalas C, Clark DB, Ehmann M, et al. Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003 ve 42:415–23.
 40. Martin A, Koenig K, Anderson GM, Scahill L: Low-dose fluvoxamine treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: A prospective, open-label study. *J Autism Dev Disord* 33:77–85, 2003.
 41. Geller DA, Wagner KD, Emslie G, Murphy T, Carpenter DJ, Wetherhold E, et al. Paroxetine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004 ve 43:1387–96.
 42. Strawn JR, Adler CM, McNamara RK, Welge JA, Bitter SM, Mills NP. Antidepressant tolerability in anxious and depressed youth at high risk for bipolar disorder: a prospective naturalistic treatment study. *Bipolar Disord*. 2014 ve 16D5]:523–30.
 43. Reinblatt SP, DosReis S, Walkup JT, Riddle MA. Activation adverse events induced by the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009 ve 19:119–26.
 44. Wegerer V, Moll GH, Bagli M, Rothenberger A, R  ther E, Huether G. Persistently increased density of serotonin transporters in the frontal cortex of rats treated with fluoxetine during early juvenile life. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1999 ve 9:13–26.
 45. Carrey NJ, Dursun S, Clements R, Renton K, Waschbusch D, MacMaster FP. Noradrenergic and serotonergic neuroendocrine responses in prepubertal, peripubertal, and postpubertal rats pretreated with desipramine and sertraline. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002 ve 41:999–1009.
 46. Wilens TE, Biederman J, Kwon A, Chase R, Greenberg L, Mick E, Spencer TJ: A systematic chart review of the nature of psychiatric adverse events in children and adolescents treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13:143–152, 2003.
 47. 2001, The Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *N Engl J Med*. ve 344(17):1279–85.
 48. TADS Team. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: treatment for adolescents with depression study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ve 292:807–20.
 49. Offidani E, Fava GA, Tomba E, Baldessarini RJ. Excessive mood elevation and behavioral activation with antidepressant treatment of juvenile depressive and anxiety disorders: a systematic review. *Psychother Psychosom*. 2013 ve 82D3]:132–41.
 50. 2004, Brosen K. Some aspects of genetic polymorphism in the biotransformation of antidepressants. *Therapie*. ve 59:5–12.
 51. Kronenberg S, Apter A, Brent D, Schirman S, Melhem N, Pick N, et al. Serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and citalopram effectiveness and side effects in children with depression and/or anxiety disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007 ve 17:741–50.
 52. Gualtieri CT, Johnson LG: Antidepressant side effects in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16:147– 157, 2006.
 53. Gerber PE, Lynd LD. Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders. *Ann Pharmacother*. 1998 ve 32:692–8.
 54. Hansen L. A critical review of akathisia, and its possible association with suicidal behaviour. *Hum Psychopharmacol*. 2001 ve 16:495–505.

55. Joseph MF, Youngstrom EA, Soares JC. Antidepressant- coincident mania in children and adolescents treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Future Neurol.* 2009 ve 4:87–102.
56. Lim CJ, Leckman JF, Young C, Martin A. Antidepressant-induced manic conversion: a developmentally informed synthesis of the literature. *Int Rev Neurobiol.* 2005 ve 65:25–52.
57. 2007, Cohen D. Should the use of selective serotonin reuptake inhibitors in child and adolescent depression be banned? *Psychother Psychosom.* ve 76:5–14.
58. Walkup J, Labellarte M, Riddle MA, Pine DS, Greenhill L, Fairbanks J, et al. Treatment of pediatric anxiety disorders: an open-label extension of the research units on pediatric psychopharmacology anxiety study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2002 ve 12:175–88.
59. Gilman SE, Dupuy JM, Perlis RH. Risks for the transition from major depressive disorder to bipolar disorder in the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry.* 2012 ve 73:829–36.
60. King RA, Riddle MA, Chappell PB, Hardin MT, Anderson GM, Lombroso P, et al. Emergence of self-destructive phenomena in children and adolescents during fluoxetine treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1991 ve 30:179–86.
61. Akagi H, Kumar TM. Lesson of the week: akathisia: overlooked at a cost. *BMJ.* 2002 ve 324:1506–7.
62. Blier P, de Montigny C. Possible serotonergic mechanisms underlying the antidepressant and anti-obsessive-compulsive disorder responses. *Biol Psychiatry.* 1998 ve 44:313–23.
63. Lopez JP, Lim R, Cruceanu C, Crapper L, Fasano C, Labonte B. miR-1202 is a primate-specific and brain-enriched microRNA involved in major depression and antidepressant treatment. *Nat Med.* 2014 ve 20:764–8.
64. 1958, Kline NS. Clinical experience with iproniazid (Marsilid). *J Clin Exp Psychopathol.* ve 1):72-79., 19(supp).
65. 1994, Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry.* ve 164:549-550.
66. Baldessarini RJ, Faedda GL, Hennen J: Risk of mania with antidepressants. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 159, 298 ve (2005)., author reply 298–299.
67. Achamallah NS, Decker DH: Mania induced by fluoxetine in an adolescent patient. *Am J Psychiatry* 1991 ve 148:1404.
68. Go FS, Malley EE, Birmaher B, Rosenberg DR: Manic behaviors associated with fluoxetine in three 12- to 18-year-olds with obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998 ve 8:73–80.
69. Ameen S, Jagadheesan K, Sinha VK: Citalopram induced manic switch in an adolescent with epilepsy. *Aust NZ J Psychiatry* 2003 ve 776–777., 37:.
70. Baldessarini RJ: *Chemotherapy in Psychiatry*, ed 3. New York, Springer, 2013.
71. Levy D, Kimhi R, Barak Y, Aviv A, Elizur A: Antidepressant-associated mania: a study of anxiety disorder patients. *Psychopharmacology* 1998 ve 136:243–246.
72. Fava GA, Rafanelli C, Tomba E, Guidi J, Grandi S: The sequential combination of cognitive behavioral treatment and well-being therapy in cyclothymic disorder. *Psychother Psychosom* 2011 ve 80:136–143.
73. Reichart CG, Nolen WA: Earlier onset of bipolar disorder in children by antidepressants or stimulants? An hypothesis. *J Affect Disord* 2004 ve 78:81–84.
74. Lim CJ, Leckman JF, Young C, Martin A: Antidepressant-induced manic conversion: developmentally informed synthesis of the literature. *Int Rev Neurobiol* 2005 ve 65:25–52.

75. Hamrin V, Scahill L: Selective serotonin reuptake inhibitors for children and adolescents with major depression: current controversies and recommendations. *Issues Ment Health Nurs* 2005 ve 26:433–450.
76. Fava GA, Offidani E: The mechanisms of tolerance in antidepressant action. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011 ve 1593–1602., 35:.
77. Merikangas KR, Cui L, Kattan G, Carlson GA, Youngstrom EA, Angst J: Mania with and without depression in a community 88 sample of US adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2012 ve 69:943–951.
78. Lewinsohn PM, Zinbarg R, Seeley JR, Lewinsohn M, Sack WH: Lifetime comorbidity among anxiety disorders and between anxiety disorders and other mental disorders in adolescents. *J Anxiety Disord* 1997 ve 11:377–394.
79. Goodwin RD, Hamilton SP: Early-onset fearful panic attack: a possible prodrome of early-onset severe psychopathology. *Compr Psychiatry* 2002 ve 43:22–27.
80. Lewinsohn PM, Zinbarg R, Seeley JR, Lewinsohn M, Sack WH: Lifetime comorbidity among anxiety disorders and between anxiety disorders and other mental disorders in adolescents. *J Anxiety Disord* 1997 ve 11:377–394.
81. Strober M, Carlson G: Bipolar illness in adolescents with major depression: clinical, genetic, and psychopharmacologic predictors in a three- to four-year prospective follow-up investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1982 ve 549–555., 39:.
82. Akiskal HS, Walker P, Puzantian VR, King D, Rosenthal TL, Dranon M: Bipolar outcome in the course of depressive illness. Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord* 1983 ve 5:115–128.
83. 1997, American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* ve 36:138–157.
84. 2003, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Paroxetine (Seroxat) - variation assessment report - proposal to contraindicate in adolescents and children under 18 years with major depressive disorder.
85. 2003, United States Food and Drug Administration. FDA statement regarding the antidepressant Paxil for pediatric population.
86. 2004, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. European agency for the evaluation of medicinal products: committee for proprietary medicinal products. ve 20-2.
87. 2003, Healy D. Lines of evidence on the risks of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychother Psychosom* ve 72:71–9.
88. Libby AM, Brent DA, Morrato EH, Orton HD, Allen R, Valuck RJ. Decline in treatment of pediatric depression after FDA advisory on risk of suicidality with SSRIs. *Am J Psychiatry*. 2007 ve 164:884–91.
89. Wong IC, Besag FM, Santosh PJ, Murray ML. Use of selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *Drug Saf*. 2004 ve 27:991–1000.
90. Carlson GA, Mick E. Drug-induced disinhibition in psychiatrically hospitalized children. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003 ve 13:153–63.
91. Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry*. 2006 ve 163:41–7.
92. Vitiello B, Silva SG, Rohde P, Kratochvil CJ, Kennard BD, Reinecke MA, et al. Suicidal events in the treatment for adolescents with depression study (TADS). *J Clin Psychiatry*. 2009 ve 70:741–7.
93. Stone M, Laughren T, Jones ML, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ* 2009 ve 339:b2880.

94. Berk M, Dodd S. Are treatment emergent suicidality and decreased response to antidepressants in younger patients due to bipolar disorder being misdiagnosed as unipolar depression? *Med Hypotheses* 2005 ve 65(1):39–43.
95. Casey BJ, Jones RM, Levita L, et al. The storm and stress of adolescence: insights from human imaging and mouse genetics. *Dev Psychobiol* 2010 ve 225–35., 52(3):.
96. Moses-Kolko EL, Price JC, Shah N, et al. Age, sex, and reproductive hormone effects on brain serotonin-1A and serotonin-2A receptor binding in a healthy population. *Neuropsychopharmacology* 2011 ve 36(13):2729–40.
97. Sullivan GM, Oquendo MA, Milak M, et al. Positron emission tomography quantification of serotonin(1A) receptor binding in suicide attempters with major depressive disorder. *JAMA Psychiatry* 2015 ve 72(2):169–78.
98. Miller JM, Hesselgrave N, Ogden RT, et al. Brain serotonin 1A receptor binding as a predictor of treatment outcome in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2013 ve 74(10):760–7.
99. Oquendo MA, Russo SA, Underwood MD, et al. Higher postmortem prefrontal 5-HT_{2A} receptor binding correlates with lifetime aggression in suicide. *Biol Psychiatry* 2006 ve 59(3):235–43.
100. Sakolsky DJ, Perel JM, Emslie GJ, et al. Antidepressant exposure as a predictor of clinical outcomes in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) study. *J Clin Psychopharmacol* 2011 ve 31(1):92–7.
101. 2009, Smith EG. Association between antidepressant half-life and the risk of suicidal ideation or behavior among children and adolescents: confirmatory analysis and research implications. *J Affect Disord* ve 114(1–3):143–8.
102. McGirr A, Renaud J, Bureau A, et al. Impulsive-aggressive behaviours and completed suicide across the life cycle: a predisposition for younger age of suicide. *Psychol Med* 2008 ve 38(3):407–17.
103. Pigeon WR, Pinquart M, Conner K. Meta-analysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors. *J Clin Psychiatry* 2012 ve 73(9):e1160–1167.
104. Libby AM, Orton HD, Valuck RJ. Persisting decline in depression treatment after FDA warnings. *Arch Gen Psychiatry* 2009 ve 66:633-9.
105. Murray ML, Thompson M, Santosh PJ, Wong ICK. Effects of the committee on safety of medicines advice on antidepressant prescribing to children and adolescents in the UK. *Drug Saf* 2005 ve 28:1151-7.
106. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, et al. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2007 ve 164:1356-63.
107. Wijlaars LPMM, Nazareth I, Petersen I. Trends in depression and antidepressant prescribing in children and adolescents: a cohort study in The Health Improvement Network (THIN). *PLoS ONE* 2012 ve 7:e33181.
108. Busch SH, Frank RG, Martin A, Barry CL. Characterizing declines in pediatric antidepressant use after new risk disclosures. *Med Care Res Rev* 2011 ve 68:96-111.
109. Olfson M, Marcus SC, Druss BG. Effects of food and drug administration warnings on antidepressant use in a national sample. *Arch Gen Psychiatry* 2008 ve 65:94-101.
110. Bhatia SK, Rezac AJ, Vitiello B, et al. Antidepressant prescribing practices for the treatment of children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008 ve 18:70-80.
111. Singh T, Prakash A, Rais T, Kumari N. Decreased use of antidepressants in youth after us food and drug administration black box warning. *Psychiatry (Edgmont)* 2009 ve 6:30-4.

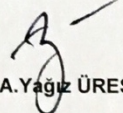
112. Pamer CA, Hammad TA, Wu Y, et al. Changes in US antidepressant and antipsychotic prescription patterns during a period of FDA actions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010 ve 19:158-74.
113. Busch SH, Frank RG, Leslie DL, et al. Antidepressants and suicide risk: how did specific information in FDA safety warnings affect treatment patterns? *Psychiatr Serv* 2010 ve 61:11-16.
114. Kurdyak PA, Juurlink DN, Mamdani MM. The effect of antidepressant warnings on prescribing trends in Ontario, Canada. *Am J Public Health* 2007 ve 97:750-4.
115. Bergen H, Hawton K, Murphy E, et al. Trends in prescribing and self-poisoning in relation to UK regulatory authority warnings against use of SSRI antidepressants in under-18-year-olds. *Br J Clin Pharmacol* 2009 ve 68:618-29.
116. Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK, Mann JJ. The relationship between antidepressant prescription rates and rate of early adolescent suicide. *Am J Psychiatry* 2006 ve 163:1898-904.
117. Windfuhr K, While D, Hunt I, et al. Suicide in juveniles and adolescents in the United Kingdom. *J Child Psychol Psychiatry* 2008 ve 49:1155-65.
118. Olfson M, Shaffer D, Marcus SC, Greenberg T. Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2003 ve 60:978-82.
119. Centers for Disease Control and Prevention. Suicide trends among youths and young adults aged 10-24 years: United States, 1990-2004. *MMWR Weekly* 2007 ve 56:905-8.
120. <http://webappa.cdc.gov/cgi-bin/broker.exe>.
121. Katz LY, Kozyrskyj AL, Prior HJ, et al. Effect of regulatory warnings on antidepressant prescription rates, use of health services and outcomes among children, adolescents and young adults. *CMAJ* 2008 ve 178:1005-11.
122. Wolitzky-Taylor KB, Ruggiero KJ, McCart MR, et al. Has adolescent suicidality decreased in the United States? Data from two national samples of adolescents interviewed in 1995 and 2005. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2010 ve 39:64-76.
123. Wagner KD, Asarnow JA, Vitiello B, et al. Out of the black box: treatment of resistant depression in adolescents and the antidepressant controversy. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012 ve 22:5-10.
124. Brent DA, Emslie GJ, Clarke GN, et al. Predictors of spontaneous and systematically assessed suicidal adverse events in the treatment of SSRI-resistant depression in adolescents (TORDIA) study. *Am J Psychiatry* 2009 ve 166:418-26.
125. Brent DA, Greenhill LL, Compton S, et al. The Treatment of Adolescent Suicide Attempters study (TASA): predictors of suicidal events in an open treatment trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009 ve 48:987-96.
126. Wilkinson P, Kelvin R, Roberts C, et al. Clinical and psychosocial predictors of suicide attempts and nonsuicidal self-injury in the Adolescent Depression Antidepressants and Psychotherapy Trial (ADAPT). *Am J Psychiatry* 2011 ve 168:495-501.
127. Brent D, Emslie G, Clark G, et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial. *JAMA* 2008 ve 299:901-13.
128. Posner K, Brown GK, Stanley B, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry* 2011 ve 168:1266-77.
129. Vitiello B, Brent DA, Greenhill LL, et al. Depressive symptoms and clinical status during the Treatment of Adolescent Suicide Attempters (TASA) Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009 ve 48:997-1004.
130. Hoehn-Saric R, Harris GJ, Pearlson GD, et al. A fluoxetine-induced frontal lobe syndrome in an obsessive-compulsive patient. *J Clin Psychiatry* 1991 ve 52:131-3.

131. Balon R: Emotional blunting, sexual dysfunction, and SSRIs. *Int J Neuropsychopharmacol* 5:415–416, 2002.
132. Garland EJ, Baerg EA. Amotivational syndrome associated with selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001 ve 11:181–6.
133. 1991, Marin RS. Apathy: A neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* ve 3:243–54.
134. Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW: Abstinence symptoms following oral THC administration to humans. *Psychopharmacology* 141:385–394, 1999.
135. Hall W, Solowij N: Adverse effects of cannabis. *Lancet* 352:1611–1616, 1998.
136. Hoehn-Saric R, Lipsey JR, McLeod DR. Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 1990 ve 10:343–5.
137. Barnhart WJ, Makela EH, Latocha MJ: SSRI-induced apathy syndrome: A clinical review. *J Psychiatr Pract* 10:196–199, 2004.
138. George MS, Trimble MR. A fluvoxamine-induced frontal lobe syndrome in a patient with comorbid Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. Response by Hoehn-Saric R. *J Clin Psychiatry* 1992 ve 53:379–80.
139. Opbroek A, Delgado PL, Laukes C, et al. Emotional blunting associated with SSRI-induced sexual dysfunction. Do SSRIs inhibit emotional responses? *Int J Neuropsychopharmacol* 2002 ve 5:147–51.
140. Marangell LB, Johnson CR, Kertz B, et al. Olanzapine in the treatment of apathy in previously depressed participants maintained with selective serotonin reuptake inhibitors: An open-label, flexible-dose study. *J Clin Psychiatry* 2002 ve 391–5., 63:.
141. 1978, Brenner I. Apathetic hyperthyroidism. *J Clin Psychiatry* ve 39:479–80.
142. Wells CE. Dementia: Definition and description. In: Plum F, McDowell FH, eds. *Contemporary neurology series*, 2nd Ed. Philadelphia, PA: F.A. Davis ve 1977:1–14.
143. Hacaen H, Albert ML. Personality changes with frontal and temporal lobe lesions. In: Benson DF, Blumer D, eds. *Psychiatric aspects of neurologic disease*. New York: Grune and Stratton ve 1975:137–50.
144. Dornbush RL, Freedman AM, Fink M. Chronic cannabis use: Introduction. *Ann NY Acad Sci* 1976 ve 282:vii–viii.
145. Karaceylan-Çakmakçı F (2004) Çocuklarda anksiyete bozukluklarını tarama ölçeği geçerlik ve güvenirlik çalışması. Yayınlanmamış tıpta uzmanlık tezi, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Kocaeli.
146. 1981, Kovacs M: Rating scale to assess depression in school aged children. *Açta Paedopsyhiatr* ve 315., 46: 305-.
147. 1985, Kovacs M: The Children's Depression Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bulletin* ve 995-998., 21:.
148. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P The UKU Side Effect Rating Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1987, 76 (suppl 334) 1-96.
149. Kostakoğlu AE (1998) Şizofrenik hastalarda olanzapin ve klorpromazin etki ve emniyetinin karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara.
150. Beneke M, Rasmus W (1992) Clinical Global Impressions (ECDEU): some critical comments. *Pharmacopsychiatry* 25:171-6.
151. Yu Hayasaka, Marianna Purgato, Laura R Magni, Yusuke Ogawa, Nozomi Takeshima, Andrea Cipriani, Corrado Barbui, Stefan Leucht, Toshi A Furukawa, 2015. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *Journal of Affective Disorders* 180, 179–184.

152. March JS, Biederman J, Wolkow R, Safferman A, Mardekian J, Cook EH, Cultler NR, Dominguez R, Ferguson J, Muller B, Riesenbergr R, Rosenthal M, Sallee FR, Wagner KD: Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *JAMA* 280:1752–1756, 1998.
153. Cook EH, Wagner KD, March JS, Biederman J, Landau P, Wolkow R, Messig M: Long-term sertraline treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:1175–1181, 2001.
154. Geller DA, Hoog SI, Heiligenstein JH, Ricardi RK, Tamura R, Kluszynski S, Jacobson JG: Fluoxetine treatment for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: A placebo-controlled, clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:773–779, 2001.
155. Coskun, M., & Zoroglu, S. (2009). Efficacy and Safety of Fluoxetine in Preschool Children with Obsessive-Compulsive Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 19(3), 297-300.
156. Reinblatt SP, Riddle MA: Selective serotonin reuptake inhibitor-induced apathy: a pediatric case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006 ve 16:227–233.
157. Sato S, Asada T: Sertraline-induced apathy syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011 Winter ve 23(1):E19.
158. Roberson-Nay R, Eaves LJ, Hettema JM, Kendler KS, Silberg JL: Childhood separation anxiety disorder and adult onset panic attacks share a common genetic diathesis. *Depress Anxiety* 29(4):320-327, 2012.
159. Reiss S: Expectancy model of fear, anxiety and panic. *Clin Psychol Rev* 11(2):141-153, 1991.
160. Battaglia M, Pesenti-Gritti P, Medland SE, Ogliari A, Tambs K, Spatola CA: A genetically informed study of the association between childhood separation anxiety, sensitivity to CO₂, panic disorder, and the effect of childhood parental loss. *Arch Gen Psychiatry* 66(1):64-71, 2009.
161. Strawn, J. R., Mills, J. A., Sauley, B. A., & Welge, J. A. (2018). The Impact of Antidepressant Dose and Class on Treatment Response in Pediatric Anxiety Disorders: A Meta-Analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 57(4).
162. Bloch, M.H., McGuire, J., Landeros-Weisenberger, A., Leckman, J.F., Pittenger, C., 2010. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 15, 850e855.
163. Schirman, S., Kronenberg, S., Apter, A., Brent, D., Melhem, N., Pick, N., et al., 2010. Effectiveness and tolerability of citalopram for the treatment of depression and anxiety disorders in children and adolescents: an open-label study. *J. neural Transm.* 117 (1), 139e145.
164. Anderson, I.M., 2000. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J. Affect Disord.* 58, 19e36.
165. Usala, T., Clavenna, A., Zuddas, A., Bonati, M., 2008. Randomised controlled trials of selective serotonin reuptake inhibitors in treating depression in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Neurol.* 18, 62e73.

EKLER

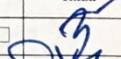
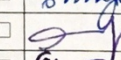
EK 1

	T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
Sayı : 696		Tarih : 21.05.2018
Konu: Doç. Dr. Murat COŞKUN hk.		
Sayın Doç. Dr. Murat COŞKUN Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları		
İlgi : Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 24/04/2018 gün ve 151224 sayılı yazısı		
Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Hanım Hülya ALINAY' ın yürüteceği 2018/688 dosya numaralı "SSRI tedavisi almış olan çocuk ve ergenlerde bipolar kayma, apati ve suicidalite gelişme sıklığı ve predikte eden faktörler: Dosya tarama çalışması" başlıklı çalışma kurulumuzun 04/05/2018 tarih ve 09 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.		
Bilgilerinizi rica ederim.		
 Prof. Dr. A. Yağcı ÜRESİN İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı		
Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu		

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"SSRI tedavisi almış olan çocuk ve ergenlerde bipolar kayma, apati ve suisidalite gelişme sıklığı ve predikte eden faktörler: Dosya tarama çalışması"
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	☒		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☒		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐		
	ILAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	Diğer:	☒	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:09	Tarih: 04/05/2018		
	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında görevli Doç. Dr. Murat COŞKUN ' un sorumluluğunda ve Dr. Hanım Hülya ALINAY' ın yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU											
ÇALIŞMA ESASI			19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik								
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:			Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN								
Unvanı/Adı/Soyadı		Uzmanlık Alanı	Kurumu		Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN		Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)		E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Berrin UMMAN		Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ahmet GÜL		Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi		E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN		Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi		E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Sevdâ ÖZEL YILDIZ		Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile ilişki
** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığından izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"SSRI tedavisi almış olan çocuk ve ergenlerde bipolar kayma, apati ve suisidalite gelişme sıklığı ve predikte eden faktörler: Dosya tarama çalışması"			
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Murat COŞKUN			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı			
DESTEKLEYİCİ	---			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
	Yüksek Doz Araştırması	☐		
	Diğer ise belirtiniz :			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

EK 2

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Adı Soyadı: Doğum Tarihi: Yaşı:
Cinsiyeti:
Kardeş Sayısı: Sınıfı:
Telefon :

ANNE:

Yaşı:
Tahsil: 1-Okula gitmemiş 2-İlköğretim 3-Lise 4-Üniversite 5-Yüksek lisans/Doktora
Meslek: 1- Çalışmıyor 2- İşçi 3- Memur 4- Serbest
Sağlık Durumu: 1-Sağlıklı 2- Tıbbi Hastalık 3- Psikiyatrik Hastalık

BABA:

Yaşı:
Tahsil: 1-Okula gitmemiş 2-İlköğretim 3-Lise 4-Üniversite 5-Yüksek lisans/Doktora
Meslek: 1- Çalışmıyor 2- İşçi 3- Memur 4- Serbest
Sağlık Durumu: 1-Sağlıklı 2- Tıbbi Hastalık 3- Psikiyatrik Hastalık

Akraba Evliliği: 1- Var 2- Yok

Ayrılık var ise kaç yıldır ve çocuk kiminle kalıyor belirtiniz)

KARDEŞLER (yaş, eğitim, sağlık durumu)

GELİŞİMSEL ÖZELLİKLER:

Hamilelik Süreci: 1- Normal 2- Sorunlu (premature doğum, düşük doğum ağırlığı)

Gebelik süresince madde kullanımı (var ise hangi dönem): 1- yok 2- ilaç 3- sigara

Doğum Şekli: 1- Normal yol ile 2- Sezaryen ile

Küvöz Bakımı: 1- Var 2- Yok

Gelişim:

Yürüme: 1- 1yaş ve öncesinde 2- 1-2 yaş arasında 3- 2 yaşından sonar

Konuşma: Tek Kelimeler: 1-1yaş ve öncesinde 2-1-2 yaş arasında 3-2 yaşından sonra

Cümle Kurma: 1-1-2 yaş arası 2- 2-3 yaş arası 3- 3-4 yaş arası 4- 4 yaştan sonra

Sosyal Alan: 1- olağan 2- olağan dışı

Tuvalet Eğitimi: 1- Zamanında 2-Geç

Anne Sütü Süresi: 1- hiç emmeme 2- 3 aydan az 3- 6aydan az emme 4- 6-12 ay
5- 12-24 ay 6- 2-3 yıl 7- 3 yıldan fazla

Özgeçmiş: Çocuğunuzun tanı konmuş tıbbi bir hastalığı var mıdır? Şimdi (Ş) veya Geçmişte (G) olduğunu belirtiniz. (epilepsi, bilinç kaybına yol açan kafa travması, geniz eti operasyonu...vs.)

Soygeçmiş: Ailenizde ya da 1. Derece akrabalarınızda psikiyatrik hastalığı olan birey var mı? Var ise kim ve tanısı nedir?

1- yok 2- var

EK 3

TARİH				
GÖRÜŞME	BAŞLANGIÇ	1.GÖRÜŞME (2. HAFTA)	2.GÖRÜŞME (6-8. HAFTA)	3.GÖRÜŞME (12. HAFTA)
DAVRANIŞSAL AKTİVASYON				
HAREKET DÜZEYİNDE ARTIŞ				
KONUŞMADA ARTIŞ				
İRRİTABİLİTE				
AGRESİFLİK				
KARŞI GELME DAVRANIŞI				
RİSKLİ DAVRANIŞ				
TANIMADIĞI İNSANLARLA KONUŞMAK				
KZVD				
BİPOLAR KAYMA				
ÖFORİ				
GRANDİYOZİTE				
HİPERSEKSÜALİTE				
APATİ				
PASİFLİK/BOŞ HİSSETME				
TEMBELLİK				
DUYGUSAL HİSSİZLİK/KÖRELME				
HİÇBİR ŞEYİ UMURSAMAMAK				
SUİSİDALİTE				
SUİSİD DÜŞÜNCESİ				
SUİSİD DAVRANIŞI				
SUİSİD GİRİŞİMİ				
SCARED PUANI				
CDI PUANI				
BOY				
KİLO				

K-SADS-PL:

ŞU ANKI TANILAR:

GEÇMİŞ TANILAR:

EK 4

UKU YAN ETKİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

1. RUHSAL YAN ETKİLER	0	1	2	3	9	Nedensel İlişki*		
						1	2	3
1.1. Konsantrasyon sorunları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.2. Kuvvetsizlik / Halsizlik / Kolay yorulma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.3. Uyku hali / Sedasyon	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.4. Unutkanlık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.5. Depresyon	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.6. Gerginlik / İç huzursuzluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.7. Uyku Süresinde Uzama	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.8. Uyku Süresinde Azalma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.9. Rüya Görmede Artma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1.10. Duygusal Kayıtsızlık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2. NÖROLOJİK YAN ETKİLER								
2.1. Distoni	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.2. Rijidite	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.3. Hipokinezi /Akinezi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.4. Hiperkinezi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.5. Tremor	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.6. Akatizi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.7. Epileptik Nöbetler	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.8. Paresteziler	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3. OTONOMİK YAN ETKİLER								
3.1. Akomodasyon Bozuklukları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.2. Artmış Salivasyon	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.3. Azalmış Salivasyon (Ağızda Kuruluk)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.4. Bulantı / Kusma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.5. İshal	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.6. Kabızlık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.7. İşeme Sorunları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.8. Poliüri / Polidipsi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.9. Ortostatik Baş Dönmesi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.10. Çarpıntı / Taşikardi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.11. Terlemede Artış	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

*Nedensel İlişki 1- Muhtemel değil 2- Mümkün 3- Muhtemel

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

4. DİĞER YAN ETKİLER	0	1	2	3	9	Nedensel İlişki*		
						1	2	3
4.1. Döküntü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
a- Morbilliform ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b- Petesi ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
c- Ürtiker ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
d- Psöriatik ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
e- Sınıflandırılmayan ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.2. Kaşıntı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.3. Fotosensitivite	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.4. Pigmentasyonda Artış	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.5. Kilo Artışı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.6. Kilo Kaybı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.7. Menoraji	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.8. Amenore	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.9. Galaktore	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.10. Jinekomasti	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.11. Cinsel İstekte Artma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.12. Cinsel İstekte Azalma	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.13. Ereksiyon Bozukluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.14. Ejekülasyon Bozukluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
a- Prematür ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b- Geç ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.15. Orgazm Sorunları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.16. Vajende Kuruluk	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.17. Baş Ağrısı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
a- Gerilim baş ağrısı ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b- Migren ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
c- Diğer ☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.18. Fiziksel Bağımlılık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.19. Psikolojik Bağımlılık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

*Nedensel İlişki 1- Muhtemel değil 2- Mümkün 3- Muhtemel

5. YAN ETKİLERİN HASTANIN GÜNLÜK PERFORMANSINI ETKİLEMESİNİN GENEL DEĞERLENDİRİLMESİ

- ☐ 0 Yan etki yok
☐ 1 Hastanın performansını etkilemeyen hafif yan etkiler
☐ 2 Hastanın performansını orta derecede etkileyen yan etkiler
☐ 3 Hastanın performansını belirgin derecede etkileyen yan etkiler

6. DEĞERLENDİRMEYİ YAPAN

- ☐ 1 Hasta ☐ 2 Doktor

7. SONUÇ

- ☐ 0 Herhangi birşey yapılmaması.
☐ 1 Hastanın daha sık değerlendirilmesi, ilaç dozunda daha sık değişiklik yapılmaması ve/veya yan etkilerin ara sıra ilaçla tedavisi.
☐ 2 İlaç dozunun azaltılması ve/veya yan etkilerin ilaçlarla sürekli tedavisi.
☐ 3 İlacın kesilmesi veya diğer bir ilaçla tedaviye devam edilmesi.

EK 5

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil ☐
2. Hastalık sınırında ☐
3. Hafif düzeyde hasta ☐
4. Orta düzeyde hasta ☐
5. Belirgin düzeyde hasta ☐
6. Ağır hasta ☐
7. Çok ağır hasta ☐

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi ☐
2. Oldukça düzeldi ☐
3. Biraz düzeldi ☐
4. Hiç değişiklik yok ☐
5. Biraz kötüleşti ☐
6. Oldukça kötüleşti ☐
7. Çok kötüleşti ☐

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok ☐
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor ☐
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor ☐
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor ☐

EK 6

	T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	CDİ KENDİNİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ
---	--	--

Adı Soyadı :

Tarih:...../...../.....

Yaşı :

Okulu :

Sınıfı :

Aşağıda sizinle ilgili bazı cümleler vardır. Harflerin yanında bulunan üç cümleden sizin için en uygun olanını son bir haftayı derlendirek seçiniz. Seçtiğiniz cümlelerin yanındaki kutucuğu işaretleyiniz.

- | | |
|--|--|
| <p>A. ☐ Kendimi arada sırada üzgün hissederim.
 ☐ Kendimi sık sık üzgün hissederim.
 ☐ Kendimi her zaman üzgün hissederim.</p> <p>B. ☐ İşlerim hiç bir zaman yolunda gitmeyecek.
 ☐ İşlerimin yolunda gidip gitmeyeceğinden emin değilim.
 ☐ İşlerim yolunda gidecek.</p> <p>C. ☐ İşlerimin çoğunu doğru yaparım.
 ☐ İşlerimin birçoğunu yanlış yaparım.
 ☐ Herşeyi yanlış yaparım.</p> <p>D. ☐ Bir çok şeyden hoşlanırım.
 ☐ Bazı şeylerden hoşlanırım.
 ☐ Hiç bir şeyden hoşlanmam.</p> <p>E. ☐ Her zaman kötü bir çocuğum.
 ☐ Çoğu zaman kötü bir çocuğum.
 ☐ Arada sırada kötü bir çocuğum.</p> <p>F. ☐ Arada sırada başıma kötü bir şeylerin gelebileceğinden endişelenirim.
 ☐ Sık sık başıma kötü şeylerin gelebileceğinden endişelenirim.
 ☐ Başıma çok kötü şeylerin geleceğinden eminim.</p> <p>G. ☐ Kendimden nefret ederim.
 ☐ Kendimi beğenmem.
 ☐ Kendimi beğenirim.</p> <p>H. ☐ Bütün kötü şeyler benim hatam.
 ☐ Kötü şeylerin bazıları benim hatam.
 ☐ Kötü şeyler genellikle benim hatam değil.</p> <p>I. ☐ Kendimi öldürmeyi düşünüyorum.
 ☐ Kendimi öldürmeyi düşünüyorum ama yapmam.
 ☐ Kendimi öldürmeyi düşünmüyorum.</p> <p>J. ☐ Hergün içimden ağlamak gelir.
 ☐ Bir çok günler içimden ağlamak gelir.
 ☐ Arada sırada içimden ağlamak gelir.</p> <p>K. ☐ Her şey her zaman beni sıkır.
 ☐ Her şey sık sık beni sıkır.
 ☐ Her şey arada sırada beni sıkır.</p> <p>L. ☐ İnsanlarla beraber olmaktan hoşlanırım.
 ☐ Çoğu zaman insanlarla birlikte olmaktan hoşlanırım.
 ☐ Hiç bir zaman insanlarla birlikte olmaktan hoşlanmam.</p> <p>M. ☐ Herhangi bir şey hakkında karar veremem.
 ☐ Herhangi bir şey hakkında karar vermek zor gelir.
 ☐ Herhangi bir şey hakkında kolayca karar veririm.</p> <p>N. ☐ Güzel-yakışıklı sayılırım.
 ☐ Güzel-yakışıklı olmayan yanlarım var.
 ☐ Çirkinim.</p> | <p>O. ☐ Okul ödevlerimi yapmak için her zaman kendimi zorlarım.
 ☐ Okul ödevlerimi yapmak için çoğu zaman kendimi zorlarım.
 ☐ Okul ödevlerimi yapmak sorun değil.</p> <p>Ö. ☐ Her gece uyumakta zorluk çekerim.
 ☐ Bir çok gece uyumakta zorluk çekerim.
 ☐ Oldukça iyi uyurum.</p> <p>P. ☐ Arada sırada kendimi yorgun hissederim.
 ☐ Bir çok gün kendimi yorgun hissederim.
 ☐ Her zaman kendimi yorgun hissederim.</p> <p>R. ☐ Hemen her gün canımı yemek yemek istemez.
 ☐ Çoğu gün canım yemek yemek istemez.
 ☐ Oldukça iyi yemek yerim.</p> <p>S. ☐ Ağrı ve sızılardan endişe etmem.
 ☐ Çoğu zaman ağrı ve sızılardan endişe ederim.
 ☐ Her zaman ağrı ve sızılardan endişe ederim.</p> <p>T. ☐ Kendimi yalnız hissetmem.
 ☐ Çoğu zaman kendimi yalnız hissederim.
 ☐ Her zaman kendimi yalnız hissederim.</p> <p>U. ☐ Okuldan hiç hoşlanmam.
 ☐ Arada sırada okuldan hoşlanırım.
 ☐ Çoğu zaman okuldan hoşlanırım.</p> <p>Ü. ☐ Bir çok arkadaşım var.
 ☐ Bir kaç arkadaşım var ama daha fazla olmasını isterdim.
 ☐ Hiç arkadaşım yok.</p> <p>V. ☐ Okul başarımlı iyi.
 ☐ Okul başarımlı eskisi kadar iyi değil.
 ☐ Eskiden iyi olduğum derslerde çok başarısızım.</p> <p>W. ☐ Hiç bir zaman diğer çocuklar kadar iyi olamıyorum.
 ☐ Eğer istersem diğer çocuklar kadar iyi olabilirim.
 ☐ Diğer çocuklar kadar iyiyim.</p> <p>Y. ☐ Kimse beni sevmez.
 ☐ Beni seven insanların olup olmadığından emin değilim.
 ☐ Beni seven insanların olduğundan eminim.</p> <p>Z. ☐ Bana söyleneni genellikle yaparım.
 ☐ Bana söyleneni çoğu zaman yaparım.
 ☐ Bana söyleneni hiçbir zaman yapmam.</p> <p>Q. ☐ İnsanlarla iyi geçinirim
 ☐ İnsanlarla sık sık kavga ederim.
 ☐ İnsanlarla her zaman kavga ederim.</p> |
|--|--|

TOPLAM PUAN :

TANI :

NOT :

EK 7

Çocuklarda Anksiyete Bozukluklarını Tarama Ölçeği

Aşağıda, insanların kendilerini nasıl hissettiklerini tanımlayan maddelerden oluşan bir liste bulunmaktadır. Her madde için; eğer madde sizin için doğru ise 2'yi, biraz ya da bazen doğru ise 1'i, doğru değil ya da nadiren doğru ise 0'i işaretleyin. Bazı maddelerin size uymadığını düşünürseniz de, lütfen boş bırakmayın.

0: Doğru değil ya da nadiren doğru

1: Biraz ya da bazen doğru

2: Doğru ya da çoğu zaman doğru

1	Korktuğum zaman nefes almam zorlaşır.	0	1	2
2	Okuldayken başım ağrır.	0	1	2
3	İyi tanımadığım insanlarla birlikte olmaktan hoşlanmam.	0	1	2
4	Evden uzak bir yerde uyursam korkarım.	0	1	2
5	Başka insanların beni sevip sevmediğinden endişelenirim.	0	1	2
6	Korktuğum zaman bayılacak gibi hissederim.	0	1	2
7	Huzursuzum.	0	1	2
8	Nereye giderlerse gitsinler annemin ve babamın peşinden giderim.	0	1	2
9	Birçok insan bana huzursuz göründüğümü söyler.	0	1	2
10	İyi tanımadığım insanların yanında kendimi huzursuz hissederim.	0	1	2
11	Okuldayken karnım ağrır.	0	1	2
12	Korktuğum zaman aklımı kaçıracak gibi hissederim.	0	1	2
13	Yalnız yatmaktan endişe duyarım.	0	1	2
14	Diğer çocuklar kadar iyi olmadığımdan endişelenirim.	0	1	2
15	Korktuğum zaman olayları gerçek değilmiş gibi hissederim.	0	1	2
16	Annemin ve babamın başına kötü şeylerin geldiği kabuslar (korkunç rüyalar) görürüm.	0	1	2
17	Okula gitmekten endişe duyarım.	0	1	2
18	Korktuğum zaman kalbim hızlı çarpar.	0	1	2
19	Titrerim.	0	1	2
20	Başıma kötü şeylerin geldiği kabuslar (korkunç rüyalar) görürüm.	0	1	2

21	İşlerim yolunda gitmeyecek diye endişelenirim.	0	1	2
22	Korktuğum zaman çok terlerim.	0	1	2
23	Her şeyi kendime dert ederim.	0	1	2
24	Hiçbir neden olmadığı halde çok korktuğum olur.	0	1	2
25	Evde yalnız kalmaktan korkarım.	0	1	2
26	İyi tanımadığım insanlarla konuşmak bana zor gelir.	0	1	2
27	Korktuğum zaman boğuluyormuş gibi hissederim.	0	1	2
28	Birçok insan bana çok endişelendiğimi söyler.	0	1	2
29	Ailemden uzakta olmaktan hoşlanmam.	0	1	2
30	Heyecan nöbetleri geçirmekten korkarım.	0	1	2
31	Annemin ve babamın başına kötü şeyler gelecek diye endişelenirim.	0	1	2
32	İyi tanımadığım insanların yanında utanırım.	0	1	2
33	Gelecekte olacaklar konusunda endişelenirim.	0	1	2
34	Korktuğum zaman kusacakmış gibi olurum.	0	1	2
35	İşlerimi ne kadar iyi yaptığımdan endişelenirim.	0	1	2
36	Okula gitmekten korkarım.	0	1	2
37	Olup bitmiş şeyler hakkında endişe duyarım.	0	1	2
38	Korktuğum zaman başım döner.	0	1	2
39	Başka çocuk ve yetişkinlerle birlikteyken ve onlar benim yaptığım şeyi seyrederken huzursuz hissederim (ör. Yüksek sesle okurken, konuşurken, oyun oynarken, spor yaparken)	0	1	2
40	İyi tanımadığım insanların bulunacağı partiye, dansa ya da herhangi bir yere giderken kendimi huzursuz hissederim.	0	1	2
41	Utangacım.	0	1	2

EK 8

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU (BGOF)

‘SSRI tedavisi almış olan çocuk ve ergenlerde bipolar kayma, apati ve suicidalite gelişme sıklığı ve predikte eden faktörler: Dosya tarama çalışması’ başlıklı çalışmaya katılacaksınız. Araştırmada; bir antidepresan sınıfı olan seçici serotonin geri alım inhibitörü(SSRI) tedavisi kullanmış olan çocuk ve ergenlerde, ilaçla ilişkili olabilecek psikiyatrik yan etki sıklığının taranması amaçlanmıştır. Bu çalışmada araştırmayı sürdüren hekim tarafından sizinle ve çocuğunuzla görüşülecek, ayrıca sizden ve çocuğunuzdan bazı formları doldurmanız istenecektir. Bu formlarla ilgili ayrıntılı bilgi araştırmacılar tarafından verilecektir. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkınız vardır. Gönüllü istediği zaman araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilebilir ya da araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde haber verilerek araştırma dışı bırakılabilir.

Bu durum almakta olduğunuz tedavi hizmetlerini riske atmayacaktır.

Bu araştırma ile ilgili hiçbir masraf sizden veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi veya özel kurum veya kuruluşlardan talep edilmeyecektir. Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre görüşme başına yaklaşık 1 saat kadardır.

Size ve çocuğunuza ait isim, soyadı, adres, telefon gibi bilgiler gizli tutulacak, bilgileriniz yalnızca adı geçen çalışmada kullanılacak ve araştırmada kimliğiniz yerine bir protokol numarası kullanılacaktır. Protokol numaraları ile kimlik bilgilerini eşleştiren liste yalnızca araştırma sorumlularının kullanımında olacaktır. Kimlik bilgileriniz bu çalışmaya dayanan bilimsel makalelerin hiçbirinde geçmeyecektir.

Sayılan gizlilik kurallarının istisnası olarak; çocukların fiziksel veya cinsel istismarından şüphelenildiği, saptandığı ya da kişinin kendisi veya başkaları için tehdit oluşturduğu durumlarda araştırma ekibi üyesi yetkili makamlara başvurabilir.

Bu formda bazı tıbbi terimler kullandık. Bunları ya da varsa başka anlaşılmayan noktaları sormaktan lütfen çekinmeyiniz. Karar vermeden önce bu bilgilendirme formunu dikkatle okuyunuz.

Zaman ayırdığınız için teşekkür ederiz.

Herhangi bir sorunuz olduğunda araştırmayı yürüten Dr. Hanım Hülya Alınay’a 554-464-54-11 no’lu telefondan ulaşabilirsiniz.

KATILIMCININ VELİSİNİN/VASİSİNİN BEYANI

Sayın Dr. Hanım Hülya Alınay tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir maddi yükümlülük altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Doğrudan ya da dolaylı şekilde araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da maddi bir yük altına girmeyeceğim.)

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda Dr. Hanım Hülya Alınay'a danışabileceğimi 0554-464-54-11 no'lu telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

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

Gerekilyorsa Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

ÇOCUKLAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU (BGOF)

‘SSRI tedavisi almış olan çocuk ve ergenlerde bipolar kayma, apati ve suisidalite gelişme sıklığı ve predikte eden faktörler: Dosya tarama çalışması’ başlıklı çalışmaya katılacaksınız. Araştırmada; bir antidepresan sınıfı olan seçici serotonin geri alım inhibitörü(SSRI) tedavisi kullanmış olan çocuk ve ergenlerde, ilaçla ilişkili olabilecek psikiyatrik yan etki sıklığının taranması amaçlanmıştır.

Bu çalışma için, çocuklara ve ailelerine doktorları tarafından bazı sorular sorulacak, ayrıca verilen formların çocukların kendileri ve aileleri tarafından doldurulması istenecektir. Çalışma sırasında çıkabilecek herhangi bir istenmeyen etki veya risk bulunmamaktadır. Araştırmaya katılmanızın, çocuklarda anksiyete bozukluğunda görülebilen uyku problemlerinin saptanarak gerekli önlem ve müdahalelerin yapılmasına katkı sağlayacak yaklaşımların geliştirilmesine yardımcı olacağına inanıyoruz. İstedığınız zaman araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilebilir ya da araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde haber verilerek araştırma dışı bırakılabilirsiniz. Bu araştırma ile ilgili hiçbir masraf sizden veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi veya özel kurum veya kuruluşlardan talep edilmeyecektir. Bilgileriniz yalnızca adı geçen çalışmada kullanılacaktır. Dosyalarınızdan ya da sizden alınan bilgiler, sadece çalışmaya katılan doktorlar ve siz arasında kalacaktır, üçüncü şahıslara aktarılmayacaktır. Kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Bu araştırma kapsamında sizinle görüşmemiz yaklaşık 1 saat sürecektir.

Bu formda bazı tıbbi terimler kullandık. Bunları ya da varsa başka anlaşılmayan noktaları sormaktan lütfen çekinmeyiniz. Karar vermeden önce bu bilgilendirme formunu dikkatle okuyunuz.

Zaman ayırdığınız için teşekkür ederiz.

Gönüllü olarak araştırmaya katılan çocuklar Dr. Hanım Hülya Alınay’a istedikleri soruyu sorabilir ve bilgilendirme isteyebilirler. Ayrıca herhangi bir sorunuz olduğunda araştırmayı yürüten Dr. Hanım Hülya Alınay’a 0554-464-54-11 no’lu telefondan ulaşabilirsiniz.

KATILIMCININ BEYANI

Sayın Dr. Hanım Hülya Alınay tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir maddi yükümlülük altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Doğrudan ya da dolaylı şekilde araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da maddi bir yük altına girmeyeceğim.)

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda Dr. Hanım Hülya Alınay'a danışabileceğimi ve 0554-464-54-11 no'lu telefondan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

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

Gerekiyorsa Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

