

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUKLARDA 12 SAATLİK GECE
İDRARINDA MELATONİN METABOLİTİ DÜZEYİNİN İNCELENMESİ VE
OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNUN KLİNİK BULGULARI İLE
MELATONİN METABOLİTİ ATILIMI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. DUYGU KARAGÖZ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2018

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUKLARDA 12 SAATLİK GECE
İDRARINDA MELATONİN METABOLİTİ DÜZEYİNİN İNCELENMESİ VE
OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNUN KLİNİK BULGULARI İLE
MELATONİN METABOLİTİ ATILIMI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. DUYGU KARAGÖZ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Özlem Yıldız GÜNDOĞDU

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Ayşen COŞKUN

Etik Kurul Onay Tarihi: 17.02.2016

Proje No: KÜ GOKAEK 2016/37

2018

| İÇİNDEKİLER DİZELGESİ | Sayfa No |
|---|-----------------|
| TEŞEKKÜR | VIII |
| KISALTMALAR DİZELGESİ | IX |
| TABLolar DİZELGESİ | XII |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Tanım | 3 |
| 2.2. Tarihçe | 3 |
| 2.3. Epidemiyoloji | 4 |
| 2.4. Etyoloji | 5 |
| 2.4.1. Nöroanatomik | 5 |
| 2.4.2. Fonksiyonel | 6 |
| 2.4.3. Genetik | 6 |
| 2.4.4.Psikodinamik Etkenler ve Kuramlar | 7 |
| 2.4.5.Çevresel Etkenler | 8 |
| 2.4.6.İmmunolojik Etkenler | 9 |
| 2.4.7.Gastrointestinal Sistem Etkenleri | 10 |
| 2.4.8.Nörokimyasal ve Hormonal Etkenler | 10 |

| | |
|---|----|
| 2.4.8.1.Melatonin | 11 |
| 2.4.8.1.1.Melatonin Sentezi | 12 |
| 2.4.8.1.2.Melatonin Sentezini Etkileyen Faktörler | 12 |
| 2.4.8.1.3.Melatonin Taşınımı, Metabolizması ve Metabolitleri | 13 |
| 2.4.8.1.4.Melatonin Etkileri | 14 |
| 2.4.8.1.4.1.Termoregülasyon Etkisi | 14 |
| 2.4.8.1.4.2.Uyku-uyanıklık Döngüsüne Etkisi | 14 |
| 2.4.8.1.4.3.Antioksidan Etkisi | 15 |
| 2.4.8.1.4.4.Kalbe Etkisi | 15 |
| 2.4.8.1.4.5.Apoptozis Etkisi | 15 |
| 2.4.8.1.4.6.Yaşlanma Üzerine Etkisi | 16 |
| 2.4.8.1.5.Melatoninin Nöropsikiyatrideki Yeri | 16 |
| 2.4.8.1.5.1.Uyku-Uyanıklık Bozuklukları | 16 |
| 2.4.8.1.5.2.Dikkat Dağınıklığı ve Hiperaktivite Bozukluğu | 17 |
| 2.4.8.1.5.3.Duygudurum Bozuklukları | 17 |
| 2.4.8.1.5.4.Epilepsi | 18 |
| 2.4.8.1.5.5.Nörogelişimsel Bozukluklar | 18 |
| 2.4.8.1.5.6.Otizm Spektrum Bozuklukları | 19 |
| 2.5. Otizm Spektrum Bozukluğunda Klinik Özellikler | 20 |
| 2.5.1. Sosyal Etkileşim Sorunları | 20 |
| 2.5.2.İletişimde Kısıtlılık | 20 |
| 2.5.3. Kısıtlı İlgi Alanı, Aynılıktaki Israr ve Tekrarlayıcı Hareketler | 21 |
| 2.5.4.Bilişsel Gelişimde Gerilik | 21 |

| | |
|---|----|
| 2.5.5.Duyusal Belirtiler | 22 |
| 2.5.6.Oyun Alanında Zorluk | 22 |
| 2.6. Otizm Spektrum Bozukluğunda Dönemsel Belirtiler | 22 |
| 2.6.1.Bebeklik | 22 |
| 2.6.2.Okul Öncesi Dönem | 23 |
| 2.6.3.Okul Dönemi | 23 |
| 2.6.4.Ergenlik Dönemi | 24 |
| 2.7. Otizm Spektrum Bozukluğunda Değerlendirme, Tanı ve Tanısal araçlar | 24 |
| 2.8.Ek Tanı ve Ayırıcı Tanı | 26 |
| 2.8.1.Ek Tanı | 26 |
| 2.8.2.Ayırıcı Tanı | 27 |
| 2.9.Tedavi | 28 |
| 2.9.1.Eğitsel Yaklaşımlar | 28 |
| 2.9.2.Medikal Yaklaşımlar | 28 |
| 2.9.3.Alternatif ve Tamamlayıcı Yaklaşımlar | 29 |
| 2.10.Gidiş ve Sonlanım | 30 |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM | 32 |
| 3.1. Katılımcıların Seçimi | 32 |
| 3.2. Yöntem | 32 |
| 3.2.1. İdrar Toplama ve Biyokimyasal Analiz | 33 |
| 3.3.Gereçler | 34 |

| | |
|---|----|
| 3.3.1. Sosyodemografik Bilgi Form | 34 |
| 3.3.2.Çocukluk Çağı Otizmi Derecelendirme Ölçeği | 34 |
| 3.3.3.Klinik Global İzlem Ölçeği | 35 |
| 3.3.4.Uyku Alışkanlıkları Anketi | 35 |
| 3.4. İstatistiksel Analiz | 36 |
| | |
| 4. BULGULAR | 37 |
| | |
| 4.1. Sosyodemografik Özellikler | 37 |
| 4.2. Gebelik, Doğum Ve Doğum Sonrası Dönem İle İlişkili Bulgular | 41 |
| 4.3. Gelişim Dönemleri İle İlişkili Bulgular | 43 |
| 4.4. Ölçeklerden Elde Edilen Bulgular | 45 |
| 4.4.1.Çocukluk Çağı Otizmi Derecelendirme Ölçeği Puanlarının Değerlendirilmesi | 45 |
| 4.4.2. Klinik Global İzlem Ölçeği Puanlarının Değerlendirilmesi | 45 |
| 4.4.3. Uyku Alışkanlıkları Anketi Puanlarının Değerlendirilmesi | 46 |
| 4.5. Melatonin Metabolitinin Atılım Düzeyine İlişkin Bulgular | 46 |
| 4.5.1. 12 Saatlik Gece İdrarında 6-OH MS Düzeyleri | 46 |
| 4.5.2. 6-OH MS düzeylerinin yaş ile ilişkisi | 47 |
| 4.5.3. 6-OH MS düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisi | 47 |
| 4.5.4. 6-OH MS Düzeylerinin OSB'nin Klinik Şiddeti İle İlişkisi | 48 |
| 4.5.5. 6-OH MS Düzeylerinin Çocukluk Çağı Uyku Alışkanlıkları Anketi ile İlişkisi | 49 |
| | |
| 5. TARTIŞMA | 50 |

| | |
|----------------------|----|
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 59 |
| 6.1. Sonuçlar | 59 |
| 6.2.Kısıtlılıklar | 59 |
| 6.3.Öneriler | 60 |
| 6.4.Güçlü Yanlar | 60 |
| 7. ÖZET | 61 |
| 8. ABSTRACT | 62 |
| 9. EKLER | 63 |
| 10. KAYNAKLAR | 88 |

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam Prof. Dr. Ayşen Coşkun'a,

Tezimin danışmanlığını üstlenen, çalışmam boyunca bana sabırla yardım eden ve uzmanlık eğitimim boyunca büyük bir içtenlikle bana yol gösterip destek olan, Prof. Dr. Özlem Yıldız Gündoğdu'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, güler yüz ve içtenlikleriyle bana her konuda destek olan hocalarım, Prof. Dr. Nursu Çakın Memik'e Prof. Dr. Işık Karakaya'ya ve Doç. Dr. Şahika Gülen Şişmanlar'a,

Rotasyonum boyunca eğitimime katkıda bulunan tüm psikiyatri hocalarıma ve çocuk nörolojisi hocamız Prof. Dr. Bülent Kara'ya,

Tez çalışmam esnasında büyük yardımları olan Prof. Dr. Canan Baysever'e, tüm biyokimya bölümü çalışanlarına, sevgili dostum Ozan Öğüt, Kenan Doğan ve Çağrı Ergen'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte keyifle çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve diğer çalışanlara,

Tez çalışmama katılan tüm çocuklara ve ailelerine,

Sevgilerini ve özverilerini hiç esirgemeyen, her zaman yanımda olan, çocukları olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum sevgili annem ve babama, sahip olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim canım kardeşim Damla Karagöz'e en içten teşekkürlerimi ve minnettarlığımı sunarım.

KISALTMALAR DİZELGESİ

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu

YGB: Yaygın Gelişimsel Bozukluk

DSM: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı

(Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders)

ICD: Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması

(International Classification of Disease)

KSAD-S: Çocuk ve Gençler için Duygulanım Bozuklukları ve Sızofreni Ölçeği

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

(U.S. Food and Drug Administration)

SPSS: Sosyal bilimler için istatistik paket programı

(Statistical Program for Social Sciences)

AACAP: Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatri Birliği

(American Academy of Child and Adolescent Psychiatry)

APA: Amerikan Psikiyatri Birliği

(American Psychiatric Association)

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

SCH: Şızofreni

EEG: Elektroensefalografi

ERP: Uyarılmış Potensiyel Yanıt

(Evoked Potential Response)

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

fMRI: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Imaging

FG: Fusiform Gyrus

ATG: Alt Temporal Gyrus

PVN: Paraventriküler Nükleus

SCG: Superior Servikal Ganglia

SCN: Suprakiazmatik Nükleus

6-OH MS: 6-hidroksi melatonin sülfat

MT: Melatonin Reseptör

NAT: N-Asetil Transferaz

HIOMT: N-asetil-serotonin hidroksiindol O-metiltransferaz

NE: Norepinefrin

Ng: Nanogram

Pg: Pikogram

RAI: Radioimmunoassay Test

ÇADÖ: Çocukluk Çağı Otizmi Derecelendirme Ölçeği

(Childhood Autism Rating Scale)

ÇUAA: Çocukluk Çağı Uyku Alışkanlıkları Anketi

KGI: Klinik Global İzlem Ölçeği

MCHAT: Değiştirilmiş-Erken Çocukluk Dönemi Otizmi Tarama Ölçeği

(The Modified Checklist for Autism in Toddlers)

GABA: Gamma-aminobutirik asit

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

TSH: Tiroid Salıverici Hormon

TRH: Tiroid Uyarıcı Hormon

NSAII: Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar

SSRI: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü

SNRI: Seçici Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü

WISC-R: Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği Geliştirilmiş Form

IQ: Zeka Katsayısı

(Intelligence Quotient)

PSG: Polisomnografi

ADOS: Otizm Tanısal Gözlem Programı

(Autism Diagnostic Observation Schedule)

ADI-R: Otizm Tanı Görüşmesi-Gözden Geçirilmiş Hali

(Autism Diagnostic Interview)

| TABLolar DİZELGESİ | Sayfa No |
|---|-----------------|
| Tablo 1. Grupların cinsiyet ve yaşa göre dağılımları | 37 |
| Tablo 2. Grupların Eğitim Düzeyi Dağılımları | 38 |
| Tablo 3. Ebeveynlerin Yaş Farkı | 38 |
| Tablo 4. Ebeveynlerin Eğitim Düzeyi Dağılımları | 40 |
| Tablo 5. Ailelere Ait Özellikler | 41 |
| Tablo 6. Gebelik Dönemi İle İlişkili Değişkenlerin Dağılımı | 42 |
| Tablo 7. Doğum ve Doğum Sonrası Özellikler | 43 |
| Tablo 8. Gelişim Basamaklarına Ait Dağılım | 44 |
| Tablo 9. Tıbbi Özgeçmişe Ait Değişkenlerin Dağılımı | 44 |
| Tablo 10. OSB grubunun ÇODÖ ve CGI'ya Göre Belirti Şiddeti Puanları | 45 |
| Tablo 11. OSB ve Kontrol Grubunun ÇUAA Puanları | 46 |
| Tablo 12. OSB ve Kontrol Grubundaki Çocukların Gece 12 Saatlik 6-OH MS Düzeyleri | 46 |
| Tablo 13. 6-OH MS Düzeylerinin Yaş İle İlişkisi | 47 |
| Tablo 14. 6-OH MS Düzeylerinin Cinsiyet İle İlişkisi | 47 |
| Tablo 15. OSB Grubundaki Çocukların 6-OH MS Düzeylerinin ÇODÖ Sınıflandırması İle İlişkisi | 48 |
| Tablo 16. OSB Grubundaki Çocukların 6-OH MS Düzeylerinin ÇODÖ Puanları İle İlişkisi | 48 |
| Tablo 17. 6-OH MS Düzeylerinin CGI Sınıflaması İle İlişkisi | 48 |
| Tablo 18. 6-OH MS Düzeylerinin ÇUAA Puanı İle İlişkisi | 49 |

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), belirtilerin erken çocukluk çağında başladığı, etkileşim ve iletişim sorunları, sınırlı/yinelenen ilgi ve davranışlarla kendini gösteren, beynin gelişim ve bağlantı bozukluklarını içeren, genetik temellerine dayanan, klinik heterojenitenin olduğu çocukluk çağı nörogelişimsel bir bozukluktur.¹ Otizm etyopatogenezi oldukça karmaşıktır ve olguların yalnızca %15-25'inde etyolojik etmenler net olarak belirlenebilmektedir.² Otizm etiyojisini aydınlatmaya yönelik yapılan son dönem araştırmalarda genetik, beyin işlevleri, nörokimyasal ve immünolojik etkenler ön plana çıkmaktadır^{2,3,4}. Yapılan çalışmalar sonucunda OSB'nin nörogelişimsel bir bozukluk olduğu bildirilmekte, bozukluğun organik temellerine dikkat çekilmektedir.

Vücuttaki önemli nörokimyasallardan biri olan melatonin hormonu son yıllarda gittikçe artan ilgi ile araştırılmaktadır. İnsan biyoritmi üzerine etkili, vücutta biyolojik ve fizyolojik düzenlemelerde görev alan bir hormon olması OSB alanında da ilgili çalışmaları arttırmaktadır. Birçok araştırmada melatonin tedavisinin uykuya dalma ve uykuda kalmada yardımcı olduğu ve uyku kalitesinin arttırdığı bildirilmektedir⁵.

OSB'de total uyku süresinin azalması, gece uyanmalar ve sabah erkenden uyanma gibi uyku sorunları %50-80 oranında bildirilmektedir⁶. OSB'de uyku problemlerinde multifaktöriyel bir etyoloji olduğu düşünülmektedir. Uyku problemlerinin aynı zamanda otizmin çekirdek ve ilgili belirtilerinde de artışa yol açabileceği öne sürülmektedir. Yapılan birçok çalışmanın sonucu OSB'de uyku sorunlarında melatonin güvenli, etkin ve iyi tolere edilir bir tedavi seçeneği olarak belirtilmektedir^{7,8}. Buradan yola çıkılarak OSB'de melatonin metabolizması üzerinde eksikliklere odaklanılmıştır. Çalışmalarda idrarda ve serumda melatonin seviyesindeki azalma ve melatonin yolağındaki düzensizlikler OSB'de sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığında daha fazla bildirilmektedir^{9,10}.

Yazın gözden geçirildiğinde; Türkiye'de çocuklarda OSB etiyojisinde melatonin eksikliğini araştıran bir çalışma yapılmadığı, yurt dışında yapılan çalışmaların az sayıda olmasına rağmen pozitif sonuçlar alındığı, yurt dışında çocuklarda ve ergenlerde yapılan melatonin metaboliti düzeyinin incelendiği çalışmaların daha geniş yaş aralığı ve sınırlı sayıda katılımcı ile olduğu, sadece çocuklarda araştıran yeterince çalışma olmadığı, idrarda melatonin metaboliti ve klinik korelasyon arası ilişkilerin sınırlı sayıda çalışmada incelendiği,

OSB’de eşlik eden uyku bozukluklarında melatonin eksikliğinin önemli bir sorun olarak kabul edilmesine rağmen OSB’li grupta uyku sorunları olan bireylerle olmayanların karşılaştırıldığı çalışmaların az sayıda olduğu görölmüştür.

Bu çalışmada; OSB tanılı çocuklarda idrarda melatonin metaboliti düzeyinin incelenmesi, sağlıklı benzer yaş aralığında olan çocuklarla karşılaştırılması, OSB’nin klinik bulguları ve metabolit atılımı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca OSB’de eşlik eden uyku bozukluklarında melatonin eksikliği araştırmak için OSB’li grupta uyku sorunları olan bireylerle olmayanlarda melatonin düzeyi karşılaştırılmış, elde edilen veriler literatür ışığında tartışılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı'nda (The Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, DSM-V) Otizm Spektrum Bozukluğu; **Otizm**, **Asperger bozukluğu**, **Dezintegratif bozukluk**, **BTA-YGB** olarak aynı başlık altında toplanmış, Rett bozukluğu genetik alt yapısı sebebi ile dışarıda bırakılmıştır.

2.2.Tarihçe

Otizmi çağrıştıran davranış özellikleri ile ilgili ilkyazılar 18. yüzyıla kadar gitmektedir. 1700'lü yıllarda Fransa'da Jan Itard ve İngiltere'de Jon Hâlsam bazı çocukların davranış özelliklerini incelemişler ve otizimli kişileri herhangi bir tanı koymadan farklı bireyler olarak isimlendirmişlerdir. Otizm teriminin ilk kez İsviçreli psikiyatrist Eugen Bleuler tarafından 1911 yılında kullanıldığı sanılmaktadır. Bleuler otistik terimini, şizofreni tanısı almış kişilerde görülen sosyal içe çekilmeyi ifade etmek için kullanmıştır¹¹.

1943 yılında Otizmi ilk tanımlayan Leo Kanner'dir. Leo Kanner 11 çocukta gördüğü yaygın davranış bozukluklarını tanımlayarak; kendi dünyasında yaşayan bu çocukları nitelendiren bir terim olarak "kendi" anlamına gelen yunancada "autos" kelimesinden esinlenerek, bu klinik görünüme "erken bebeklik otizmi" adını vermiştir¹². Hans Asperger'in çalışmaları Kanner'ın çalışmalarıyla aynı döneme denk gelmektedir. Hans Asperger bir grup çocuğun tek yönlü iletişim, diğerlerine empati gösterememe ve bir konuda yoğun ve sınırlı ilgi gibi ortak özellikleri olduğunu fark etmiş, bu çocukları tanımlamak için "otistik psikopati" terimini kullanmıştır. DSM-IV tanı kategorisinde yer alan Asperger Bozukluğu olarak da bilinmektedir¹³.

1964 yılında otistik çocuğu olan Bernard Rimland, otizmin biyolojik kökenli olduğuna ilişkin ilk bilimsel dayanakları yayımlamıştır. Hemen ardından 1966 yılında Andreas Rett, Rett sendromunu tanımlayan bir makale yayımlamıştır. 1977 yılında Susan Folstein ve Michael Rutter, ikizlerle yürüttükleri çalışmayla, otizmin genetik temellerini gösteren ilk makaleyi yayımlamışlardır.

Kendi dünyasında yaşayan ve iletişime kapalı bu çocuklar için Kanner “otizm” kelimesini kullanınca, bu belirtiler şizofreni kavramıyla ilişkilendirilmiş; 1952 yılında DSM-I ve sonrasında çıkan DSM II’de bu nedenle otizm, çocukluk şizofrenisinin bir alt tipi gibi anlaşılmıştır. 1980 yılında DSM-III’te, otizm farklı bir psikiyatrik bozukluk olarak sınıflandırılmış, 30 aydan önce ortaya çıkan davranışlar için ilk kez “infantil otizm” terimi kullanılmıştır. Erken bebeklik otizmi (infantil), çocukluk başlangıçlı yaygın gelişimsel bozukluk (YGB), atipik yaygın gelişimsel bozukluk olarak sınıflandırılıp YGB başlığı altında toplanmıştır. DSM – III - R (1987) Otistik Bozukluk ve Başka türlü adlandırılmayan YGB olarak revize edilmiştir. DSM-IV (1994)’te bu alt başlıklara Rett bozukluğu, Dezintegratif bozukluk ve Asperger bozukluğu eklenmiştir.

DSM V’in yayınlanması ile ismi “Otizm Spektrum Bozukluğu” olarak değiştirilmiş, YGB başlığı altında yer alan Rett bozukluğu genetik alt yapısı sebebi ile dışarıda bırakılmıştır. DSM IV’e göre Otizm, Asperger bozukluğu, BTA YGB tanısı almış olanların DSM V’teki ölçütleri karşılamaşalar bile OSB kapsamında değerlendirilmeleri gerektiği ek bir madde ile bildirilmiştir¹.

ICD sınıflandırma sisteminde de otizm tanısı zaman içinde değişime uğramış, ICD 9’da çocuklukta başlayan psikozlar başlığı ICD 10’da YGB başlığı ile adlandırılmıştır¹⁴.

2.3.Epidemiyoloji

Uzun yıllar boyunca otizm nadir görülen bir hastalık olarak ifade edilmiştir. Otizmin ortalama yaygınlık oranının 70’li yılların sonlarında 10.000 kişide 5, 80’li yıllarda 7 olduğu, 90’lı yılların sonuna gelindiğinde ise bu oranın 10.000’de 10’a ulaştığı belirtilmiştir¹⁵. ABD’nin Hastalıkları Kontrol Merkezinin 2006 yılında yayınladığı raporunda sıklığı 1/150, 2012 yılında 1/88, 2014 yılında ise bu oran 1/64 olarak bildirmiştir. Kim ve arkadaşları 2011

yılında Güney Kore’de yaptıkları bir epidemiyolojik çalışmada OSB sıklığını %2.64 olarak saptamışlardır¹⁶.

Otizm sıklığının muhtemel artma sebepleri; ilgili tanımlamaların, ölçütlerin ve değerlendirme araçlarının daha ayrıntılı hale gelmiş olmasına, hastalık hakkında daha fazla bilgi sahibi olma ile farkındalığın artmasına, tanı ve tedavi merkezlerine ulaşımın kolaylaşmasına ve ebeveyn yaşının artması gibi genetik etmenlerle artifisal gebeliklerin artmasına bağlanmaktadır^{17,18}.

Erkeklerde görülme sıklığının kızlara göre 4-5 kat daha fazla olduğu bildirilmekte, erkek olmanın getirdiği risk faktörleri veya kadın olmanın getirdiği koruyucu faktörler üzerinde durulmaktadır¹⁷. İki cinsiyet arası farklılığın fetal androjene maruz kalma ve beyin zedelenebilirliğinin eşiğinin erkeklerde düşük olması ile ilgili olabileceği bildirilmiştir¹⁹. OSB’nin erkeklerde daha sık görüldüğü ancak kızlarda daha ağır seyrettiği ve zeka geriliğinin daha fazla eşlik ettiği bilinmektedir. Kızlarda ortalama fark edilme yaşının erkeklere göre daha erken olduğu ve daha erken tanı aldıkları bildirilmektedir²⁰.

2.4.Etyoloji

2.4.1.Nöroanatomik

Otizimde beyin gelişimindeki anormalliklerin erken yaşta başladığı bildirilmektedir. Yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında beyinde aşırı büyümenin özellikle frontal, temporal loblarda ve amigdalada olduğu belirtilmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalarda otizmlili çocukların önemli bir kısmının baş çevresinin 6-14 aylıkken büyüdüğü ve süreçte normal ortalamadan +1 sapma gösterdiği belirtilmiştir²¹. Bu yaş diliminin hücre büyümesi, sinaptogenez ve nöral sistemin şekillenmesinde önemli olduğu bilinmektedir. Ancak ilerleyen yaşlarda hacim artış hızında azalma hatta duraklama ile beyin hacminin kontrollerle benzer boyutlara geldiği gözlenmiştir²².

Nöropatolojik çalışmalarda serebellar çekirdek, hipokampus ve bazı amigdala alt çekirdeklerinde genişlemiş, yoğunlaşmış nöronlar ile serebellum purkinje hücresinde azalma, neokortekste nöronal mikrokolonların sayısal artışı, amigdala, temporal lob fusiformunda da daha az sayıda hücre bulunmuştur^{23,24,25,26}.

2.4.2.Fonksiyonel değişimler

Otizimde epileptik nöbetlerin görülebildiği, otizm tanılı çocukların nöbet olmaksızın çeşitli elektroensefalografi (EEG) anormallikleri bulundurabileceği fakat otizme özgü bir EEG anormalliğinin olmadığı bildirilmektedir^{27,28}. EEG bulgularının beynin fonksiyon bozukluğunun işareti de olabileceği belirtilmektedir²⁹. Evoked Potential Response (EPR) ile yapılan çalışmalarda OSB ve tipik gelişenler arasında sosyal uyarana karşı kortikal yanıt hızının farklı olduğu bildirilmektedir³⁰. Pozisyon Emisyon Tomografisi (PET) çalışmalarında da yaygın kortikal metabolizma artışı bildirilmiştir³¹.

Otizimli bireylerde yüz işleme ile ilgili yapılan ilk fonksiyonel manyetik rezonans imaging (fMRI) çalışmalarında yüz işleme sırasında yüzün kimliğini algılamada etkili olan fusiform gyrus (FG) yüz alanında aktivasyon anormallikleri saptanmış, nesne işleme sırasında aktifleşen alt temporal gyrusun (ATG) daha fazla etkinleştiği görülmüştür. Otizimli bireylerin yüzü nesneye benzer şekilde işlemledikleri, yüzlere yeterince dikkat etmedikleri, yüzdeki duyguyu anlama ve tanıma becerisine sahip olmadıklarını düşünölmüştür^{32,33}.

2.4.3.Genetik etmenler

Aile ve ikiz çalışmalarından elde edilen verilere göre otizmin kalıtılabilirliği %90 olarak belirtilmekte olup; bu durum otizm tanısını çoğunlukla genetik faktörlerin neden olduğu bir nöropsikiyatrik hastalık yapmaktadır. İkiz çalışmalarında; tek yumurta ikizlerinde konkordansın %36-91 ve çift yumurta ikizlerinde konkordansın %5 olduğu bildirilmiştir³⁴. Aile çalışmaları otistik bireylerin birinci dereceden akrabalarında otizmin artmış yüklölüğü düşündürmektedir. Otizm tanılı bireylerin kardeşlerinde otizm görölme sıklığı %2-6 bildirilmektedir³⁵. Otizm tanılı bireylerin akrabalarının bir kısmında otizme benzer özelliklerin hafif düzeyde görölmesi bu davranış özelliklerinin geniş otizm fenotipinin yapısını oluşturduğuna ve otizm tanısı olmayan akrabalarda otizme benzer genetik yapının bulunduğuna işaret etmektedir³⁶. Aile ve ikiz çalışmaları geniş fenotip kavramını desteklemektedir.

Kromozom çalışmalarında 8 kromozom bölgesi öne çıkmakla birlikte (2, 3, 7, 11, 15, 17, 22, X kromozomları) OSB'lilerde %10-37 kromozomal anomali bildirmiştir³⁷. Otizm patogeneğinde nöropeptid, nörotransmitter, nörotropin, sinaptik plastisite ve nöroimmünite ile

ilişkili olan genlerin büyük rolü olduğu düşünülmektedir³⁸. Yapılan araştırmalarda CNTCNP2, CDH10, SHANK3, NRXN1 genlerinin mutasyonu belirtilmiştir³. Otizmden sorumlu olabilecek *postsinaptik yoğunluk, hücre adezyonu, sinaptogenezisde rolü olan EN2, MET, CNTNAP2, RELN* gibi pek çok aday gende mutasyon olabileceği bildirilmektedir³⁹. Kopya sayısı değişkenliği olan SHANK3, NLGN4, NRXN1 ve DPP10 genlerinin de OSB'ye yatkınlığı arttırdığını gündeme getirmiştir.³

Tek gen mutasyonlarının neden olduğu genetik sendromlarında önemli bir kısmında belirgin şekilde otizm bulguları gözlenmektedir. Tek gen mutasyonlarının yol açtığı başlıca genetik sendromlar arasında Frajil X sendromu, PTEN, Sotos sendromu, Rett sendromu, Tüberoskleroz kompleksi, Nörofibromatozis tip I, Timothy sendromu, Joubert sendromu, Cohen sendromu, Cornelia de Lange sendromu, Angelman sendromu, Williams sendromu, WAGR sendromu ve Duchenne musküler distrofisi en sık gözlenenlerdir. Tek gen mutasyonlarının neden olduğu metabolik hastalıklardan fenilketonüri, adenilosuksinat liyaz eksikliği, kreatin eksikliği sendromları, Smith-Lemli-Opitz sendromu ve mitokondriyal hastalıkların bir kısmında da otizm belirtileri gözlenmektedir.

Otizm fenotipindeki bu belirsizlikler etiyolojiye yönelik çalışmaları zorlaştırmaktadır ve bu çalışmalar arasında birbiri ile çelişen sonuçların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Tanımlanan genlerin OSB tablosunu tam açıklamadığı, de nova mutasyonların ve sporodik vakaların olduğu düşünüldüğünde gen çevre etkileşiminin OSB gelişimine etkisi olduğu ve çok etmenli doğasını yansıttığı belirtilmektedir. Epigenetik faktörler gelişme döneminde gen fonksiyonunun açılıp/ kapanması gibi veya gen ekspresyonunun düzenlenmesindeki değişiklikler (nörotransmisyon, metilasyonda bozukluk) şeklinde etki yapabilmektedir^{40,41,42,43}.

2.4.4.Psikodinamik etkenler ve kuramlar

Ailesel etmenlere bakıldığında, ailelerin hastalıkla uğraşırken karşılaştıkları stres faktörlerine bağlı zorlandıkları bu nedenle OSB olan çocukların anne-babalarının diğer anne babalara göre ruhsal ve davranışsal birtakım farklılıklar gösterdikleri, sosyal alanda zorlandıkları, anksiyete ve depresyon gibi psikopatolojilere sahip oldukları bildirilmiştir³⁶. Çocukları ile yeterince duygusal ilişki kuramayan donuk ve obsesif özellikli aile yapısının

OSB ile ilişkili olduğu kanısı uyanmış olmakla birlikte pek çok çalışma çocuğun yaşam deneyimlerinin bu bozukluk için açıklayıcı olmadığını göstermiştir.

Empati kurma, sistematize etme ve zihin kuram (**Baron-Cohen 2002**), Zayıf merkezi birleştirme (**Frith 1989**), Aşırı erkek beyni (**Baron Cohen**), Yürütücü işlevlerin yetersizliği (**Ozonoff 1991**) üzerinde durulan dört temel kuramdır.

Zihin kuramı, kişinin kendisinin ve diğerlerinin zihninin içeriğini yansıtabilmesi karşı tarafın niyet, inanç ve isteklerini anlama, öngörme, akıl yürütebilme becerisidir. Bu kurama göre OSB’de empati kurma ve sistematize etme becerilerinde yetersizlik, olayları daha çok kurallar ve sınıflamalar doğrultusunda anlama eğilimi görülmektedir⁴⁴. OSB’de detaya odaklı bir bilgi işleme sürecine bağlı olarak, ayrıntılar üzerinde durulduğu, bütünlüme becerilerinin zayıf olduğu ve planlama, düzenleme, farkındalık, zihinsel esneklik gibi yürütücü işlev alanlarında bozuklukların olduğu görülmektedir. Temel dayanağı otizmin çoğunlukla erkeklerde görülmesine bağlı olarak ortaya atılan aşırı erkek beyni kuramına göre fetal androjene maruziyetle otistik davranışlar arası bağlantı bildirilmektedir⁴⁵.

2.4.5.Çevresel Etmenler

Etyolojide birçok çevresel etken üzerinde durulmaktadır. Çevresel etkenler ve genetik yapı arasındaki köprü olarak anlaşılmaya çalışılan epigenetik mekanizmalar otizm spektrum bozukluklarında en çok dikkati çeken konulardan biridir. Çevresel etkenlerin dolaylı olarak beyin gelişimini etkileyerek ortaya çıkan epigenetik etkisi vurgulanmaktadır^{46,47}.

Gebeliğin ilk periyodunda valproik asit, misoprostol, talidomid kullanımı, viral enfeksiyonlar, beslenme yetersizlikleri; ikinci ve üçüncü trimesterlerdeki bakteriyel enfeksiyonlar, hastane yatışları, D vitamin eksiklikleri, annenin genel emosyonel yük ve stres altında olması gibi dış etkenler, anne karnındaki bebeğin beyin gelişimini olumsuz etkileyebilmekte, bu etmenlerin otizmle bağlantısının olabildiği belirtilmektedir^{48,49,50}.

D vitamininin beyin ve gen üzerindeki etkisi, oksidatif strese karşı DNA’yı koruması, DNA tamiri yapması ve OSB’de de nova mutasyonların sık görülmesi nedeniyle D vitamini eksikliğinin OSB’de rolü araştırılmaya değer görmüştür. D vitamin eksikliği otizm etiyojisinde adı geçen çevresel etmenlerdendir^{48,51}.

Otizmlı çocuklarda perinatal komplikasyonların yüksek oranda olduğu belirtilmesine karşın direk olarak sebep olduğu gsterilememiştir. Perinatal ve postnatal dönemde civaya maruziyet ile otizm arasında bir bağlantı bulunamamıştır. Bazı aşı içeriklerinde bulunan ve kurşun temelli bir koruyucu olan thimerosalin otizm etyolojisinde yer alabileceği dşunlmş, yapılan çalışmalarda aşılarla otizm arasında hiçbir bağlantı saptanmamıřtır⁵²⁵³.

Artan ebeveyn yaşının (hem anne hem baba) otizm riskini arttırdığı çalışmalarda gsterilmiştir. İleri baba yaşı şu an otizm için en tutarlı verilere sahip risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Hatta bazı çalışmalar anne ve baba yaş farkının bile bir risk etmeni olduğunu vurgulamaktadır⁵⁴.

İlk trimesterde geçirilen viral enfeksiyon ve 2. trimesterde geçirilen bakteriyel enfeksiyonların çocukta otizm tanısıyla ilişkili olabileceği bildirilmiřtir⁵⁵. alışmalar enfeksiyöz ajandan ziyade annenin verdiği enflamatuar yanıtın fetusun beyin gelişimini etkileyebileceğini bildirmektedir.

Gebelikteki diyabet, hipertansiyon ve obezite gibi metabolik bozuklukların otizm ve gelişimsel gerilik ile ilişkisi olabileceğine dikkat çekilmektedir. Obez annelerin OSB’li çocuğa sahip olma riski 1,6 kat; gelişimsel geriliği olan çocuğa sahip olma riski ise 2 kat daha fazla bildirilmektedir⁵⁶.

2.4.6.İmmunolojik etmenler

OSB’de, süreğen aktif nöroinflamasyon, serum ve beyin omurilik sıvısında (BOS) proinflamatuvar sitokinlerin artışı, bozulmuş hücresel immun fonksiyonlar gibi immunolojik süreçlerin nörogelişimsel süreçleri etkilediği belirtilmektedir⁵⁷. OSB’li hastalarda immun sistem anormalliklerinin makrofaj, T hücreleri, B hücreleri, ve naturel killer hücrelerinin sayıları ve aktivitesindeki değişikliklerle de ilişkili olduğu belirtilmektedir. İnflamatuar cevap sisteminin aktivasyonu sonucu artan proinflamatuvar sitokinlerin otizmle ilgili davranışsal belirtilerle ilişkili olabileceği sylenmektedir⁵⁸.

Annenin gebelikte geçirdiği enfeksiyonlar sırasında oluşan ve fetal beyni hedef alan maternal Ig G antikorlarının veya diğer gestasyonel immun disregulasyonun bazı OSB

olgularında patojenik olabileceği ileri sürülmektedir. Konjenital rubella enfeksiyonu bildirilen olguların yaklaşık %4-7'sinde OSB'nin görüldüğü bildirilmektedir⁵⁹.

2.4.7.Gastrointestinal sistem etmenleri

OSB'li çocuklarda gastrointestinal belirtilerin prevalansı %9–%70 olarak gösterilmiştir. Otizmlilerde çocukların, sağlıklı yaşlılarına göre daha sıklıkla kronik karın ağrısı, konstipasyon, kronik diyare ve gastroözofageal reflü hastalığı gibi mide-barsak yakınmaları olduğu, beslenme sorunları yaşadıkları, tek düze beslendikleri, kilo sorunları yaşadıkları bilinmektedir⁶⁰. OSB'li bireylerde gluten ve kazein gibi proteinlerin yeterince parçalanamaması nedeniyle oluşan bazı peptidlerin sistemik dolaşıma geçerek endojen opioid gibi davrandığı, bunun da otistik belirtiler ortaya çıkmasına yol açtığı teorisi ortaya atılmıştır, fakat henüz net bir kanıt yoktur^{61,62}.

2.4.8.Nörokimyasal ve hormonal etmenler

Yapılan çalışmalar artmış serotonin, epinefrin, norepinefrin ve opioid düzeylerini gösterirken, azalmış oksitosin, glutamin seviyelerine işaret etmektedir. Bu nörotransmitter farklılıklarının beyin gelişimini etkilemiş olabileceği düşünülmekte, nörotransmitterlerle ilişkili ilaç tedavilerinin klinik iyileşme sağladığı görülmektedir⁶³.

Serotonin: Otizm tanısı olanların %25-33'ünde kan serotonin düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir⁶⁴. Ancak, bu bulgu yalnızca otizme özgü değildir. Normal çocuklarda kan serotonin düzeylerinde yaşla azalma olurken, otizm tanılı çocukların kan serotonin düzeylerinde yaş ile değişme olmadığı görülmektedir⁶⁵. Otizmlilerde kan ya da idrar serotonin düzeylerinin yüksek bulunması ve serotonin geri alım inhibitörlerinin tekrarlayıcı davranışlar ve saldırganlık gibi belirtiler üzerine etkili olduğunun gösterilmesi, serotoninle ilgili gen çalışmalarına hız vermiştir. Ancak bugüne kadar bu varsayım kesinlik kazanmamıştır. Hiperserotoneminin muhtemelen sebebi artmış trombosit serotonin alımı ya da azalmış trombosit 5-HT₂ reseptör bağlanması olarak belirtilmiştir.⁶⁶ Serumdaki bulguların aksine otizmlilerde BOS serotonin düzeyinde anormallikler gözlenmemiştir. Ancak

beyinle ilgili yapılan PET çalışmalarında frontal korteks, talamus ve serebellumda serotonin sentezinde asimetrik görünüm bulunmuştur.

Glutamaterjik iyonotropik reseptörler: NMDA, AMPA ve kainat otizmde en çok araştırılmış reseptörlerdendir. Erişkinler ile yapılan çalışmalarda otizm tanısı konan bireylerde normal kontrollere göre daha yüksek glutamat düzeyleri saptanmıştır⁶⁷.

Opioid: Kendine zarar verici davranışlarla endorfin düzeyleri arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir. Opiat antagonistlerinin otizmde dikkat ve kendine zarar verici davranışları azaltmada olumlu etkileri olabileceği bilinmektedir⁶⁸.

Adrenalin ve Noradrenalin: Otizmde noradrenerjik ve adrenerjik işlevleri araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Noradrenerjik sistemin aşırı uyarılmasını gösteren ipuçları mevcut olmakla birlikte noradrenerjik sistemin aşırı etkinliğinin beyin sapında aşırı uyarılmışlık hali meydana getirdiği ve bundan dolayı bu çocuklarda tekrarlayıcı duyuşal, motor hareketlerin, ekolalinin ve garip sosyal ilişkinin olduğu ileri sürülse de noradrenerjik ve adrenerjik sistemleri araştıran çalışmalarda fikir birliği sağlanmamıştır.

Oksitosin: Otizmi olan çocuklarda plazma oksitosin düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulunurken oksitosin öncülleri ise yüksek bulunmuştur⁶⁹. Ayrıca birçok çalışmada otizmde oksitosin reseptör geninde polimorfizm olduğu saptanmıştır^{70,71}. Yaşa bağlı oksitosin artışının görülmediği bildirilmiştir. Oksitosinin sınırlı ve tekrarlayıcı ilgi alanı ve davranışlar üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda oksitosinin stereotipik davranışları anlamlı derecede azalttığı bulunmuştur^{72,73}.

Tiroid Uyarıcı Hormon (TRH)'a Tiroid Salıverici Hormon (TSH) cevaplarının ve bazal kortizol seviyelerinin incelendiği çalışmalarda değişkenlikler bildirilmiştir^{74,75}.

2.4.8.1.Melatonin

OSB'deki serotonin anormallikleri ile melatonin yolağında değişimler olduğu düşünölmekte ve daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.4.8.1.1.Melatonin sentezi

Melatonin triptofandan sentezlenen bir indol bileşimidir. Triptofan büyük bir kısmı (%80) pineal bez tarafından plazmadan alınan esansiyel bir aminoasittir. Gece boyunca 30 mg melatonin sentezlenir.

Lacrimal bez, retina, eritrosit, trombosit ve gastrointestinal sistem hücreleri tarafından da sentezlediği bildirilmiş olup, kan dolaşımına katkısı az bulunmuştur⁷⁶. Gece 20.00-23.00 arası yükselen melatonin düzeyi 01.00-05.00 arası doruk değerlere ulaşır ve gündüz düşer. Sağlıklı kişilerde plazma melatonin düzeyi gündüz 0-20 pg/ml, gece 20-200 pg/ml (ortalama 60-70 pg/ml) dir.

Pinealositlerde triptofan, triptofan hidroksilaz ile önce 5-OH triptofan'a hidroksillenir. Bu enzim aynı zamanda serotonin sentezinin ilk enzimi olup hız kısıtlayıcı basamağıdır. Oluşan 5-OH triptofan nörotransmitter olan serotonin ve melatonin sentezi için ortaya çıkan bir ara metabolittir. 5-OH triptofan, L aminoacid dekarboksilaz ile serotonine dönüşür.⁷⁷

Serotonin, N-asetil-transferaz (NAT) ile N-asetil-serotonine dönüşür. N-asetil-serotonin hidroksiindol O-metiltransferaz (HIOMT) enzimi ile melatonine dönüşür⁷⁸. Üretilen melatonin depolanmaz. Lipofilik ve hidrofilik özelliği ile BOS dahil kana ve vücuda dağılır⁷⁹.

Gece saatlerinde serotoninin azalması melatonin sentezinin artmasından kaynaklanmaktadır.

2.4.8.1.2.Sentezi Etkileyen Faktörler

İnsanlarda melatonin karanlığın hemen başlangıcında giderek artmaya başlar. Yavaş bir artma ile gece yarısı pik yapar. Gecenin ikinci yarısında düşmeye başlar. Güneşin doğmasından hemen önce gündüz düzeylerine gelir. Gün boyunca tekrar karanlık periyot oluşuncaya kadar sabit düzeylerde kalır.

Gece ve gündüz döngüsü melatonin sentez ve salınımında ana unsurdur. Işık retinadaki fotoreseptörler aracılığıyla retinohipotalamik yolla önce suprakiazmatik nukleusa sonra paraventriküler nukleusa iletilir. Burdan çıkan impuls medulla spinalisten çıkarak sempatik bir ganglion olan süperior servikal ganglionu ulaşır. Burdan çıkan postganglionik

sinirler pineal beze ulaşır⁷⁹. Pineal bezdeki en önemli nörotransmitter norepinefrindir (NE). NE beta 1 ve alfa 1 adrenerjik reseptöre bağlanır. Karanlık uyarısı pineal beze ulaşınca NE hormonu adrenerjik reseptörlere bağlanır. Bu da melatonin yapım hızını düzenleyen ve aktiviteleri gece daha yüksek olan NAT aktivitesini artırır. Sonuçta serotoninden melatonin sentezi ve salgılanması artar.

Melatonin düzeylerinin ışık, ısı, gel git gibi fotoperiyodik çevrenin etkisi altında olmasının yanı sıra B- bloker gibi ilaçlardan etkilendiği düşünülmekte, B-bloker kullananlarda nokturnal melatonin seviyesinin azaldığı ve uyku uyanıklık bozuklukları olduğu görülebilmektedir. B-bloker dışında noradrenalin serotonin metabolizması üzerinden etki eden birçok ilaca bağlı olarak da seviyelerinde değişme görülebilmektedir. Bunlardan NSAİ, SSRI, SNRI, nöroleptikler, kalsiyum kanal blokerleri, benzodiazepinler, streoidler gibi ilaçlar, alkol ve sigara pineal fonksiyonları stimüle/ inhibe ederek melatonin plazma düzeylerini değiştirirler⁸⁰.

Serum melatonin düzeyi yaşa bağlı olarak da değişmektedir⁸¹. Cinsiyetin melatonin salınımı üzerine etkisinin olmadığı belirtilmiştir⁸².

2.4.8.1.3.Melatonin Taşınımı Metabolitleri Ve Metabolizması

Melatoninin % 60-70'i kanda albumine bağlı olarak taşınır. Yüksek lipofilik ve hidrofilik özelliğe sahip melatonin, vücutta depolanmadan kan ve vücut sıvılarına hızla karışır. Melatonin esas olarak karaciğerde önce hızla 6-hidroksidopamine, sonra bir dizi reaksiyon ile N-asetil-5-metoksi-6- hidroksitriptamin'e ve daha sonra da sülfat veya glukronid ile konjuge olarak 6 hidroksimelatonin sülfata (6-OH-MS) dönüşür ve idrar ile atılır. Böbreklerde metabolize olur. Çeşitli metabolitler ortaya çıkar. İdrarda başlıca metaboliti 6 hidroksimelatonin sülfattır⁸³. Gece idrarındaki 6 hidroksimelatonin sülfat gece melatonin sentez miktarını yansıtır ve melatoninin konsantrasyonu ile yakın ilişkilidir. Son yıllarda tükürük melatonin düzeyi de pineal fonksiyonların bir göstergesi olarak kabul görmektedir⁸⁴.

Melatonin ile ilgili insan ve memelilerde G proteinine bağlı 2 farklı reseptör bulunmuştur. (MT 1 ve MT2). MT1, hipofizin pars tuberalis kısmında ve suprakiazmatik nukleusta bulunmuş, MT2 ise retinada bulunmuştur⁸⁵. Melatoninin hedef dokularında da bu reseptörlerin bulunabileceği bildirilmiştir.

2.4.8.1.4.Melatonin ve Etkileri

2.4.8.1.4.1.Termoregülasyon

Vücut ısısının düzenlenmesi hipotalamusun preoptik bölümünde yapılır. Yapılan araştırmalarda burada melatonin reseptörlerinin bulunduğu bildirilmiştir. Fiziksel aktivite sırasında kan melatonin düzeyinin değiştiği ve vücudun tehlikeli ısılara çıkmasını engellediğini saptanmıştır.

2.4.8.1.4.2.Uyku uyanıklık döngüsü etkisi

Melatonin, görevi biyolojik saatin düzenlenmesi olarak bilinen tek hormondur ve temel görevi budur. Uygunun düzenlenmesinde ana mekanizma ışığa ve karanlığa maruz kalmadır. Gözün retinası tarafından alınan nöronlar aracılığı ile oksipital bölgedeki merkezi sinir sistemi (mss) hücrelerine iletilen ışık bilgisi otonom ve endokrin olaylara yol açar. Bu olayların hepsi biyolojik saati oluşturur. Gün ışığı kaybolunca pineal bez uyarılır ve melatonin sentezi başlar.

Melatoninin pineal bezden salgılanması için uyumanın gerekmediği, gece karanlığının yeterli olduğu bilinmektedir. Melatonin uykumuzun gelmesi ve belirli bir zamanda uyanmamızı sağlayan zamanlayıcı gibidir. Gece melatonin seviyesindeki artış, vücut ısısını bir miktar azaltarak uyku hissini arttırdığı, doğrudan hipnotik olmadığı saptanmıştır^{86,87}. Melatoninin total uyku süresinden çok uyku başlangıcı, latent evre ve kaliteyle ilgili olduğu bulunmuştur. Birçok araştırmada melatonin tedavisinin uykuya dalma ve uykuda kalmada yardımcı olduğu ve uyku kalitesini arttırdığı görülmektedir⁸⁸⁵. Farmakolojik dozlarının insanlarda uzun periyodlarla uygulanımının herhangi bir toksisiteye neden olmadığının gösterilmiş olması bu indolun güvenle kullanılabilirliğini desteklemektedir⁸⁹. Fakat uzun süreli kullanımlarının endojen melatonin üretimini suprese edip edemeyeceği konusunda bilgi yeterli değildir.

Melatoninin yeterli ve dengeli salınmaması sonucu oluşan jet lag rahatsızlığında melatoninin sirkadiyen ritm düzenleyici etkisinden faydalanılarak zaman dilimini atlayan yolculuklarda kullanımı önerilmektedir⁹⁰.

2.4.8.1.4.3.Antioksidan etki

Melatonin çok önemli bir antioksidandır. Serbest radikalleri detoksifiye ettiği, antioksidan enzimleri uyardığı, lipid peroksidasyonunu engellediği, beyin dokusunu oksijen kaynaklı serbest radikallerden koruduğu saptanmıştır. Kan beyin bariyerini de kolaylıkla geçmesi bu özelliğinin önemini de arttırmaktadır. Melatoninin OH- radikalini nötralize etme yeteneğinin glutatyondan 5 kat, peroksit radikalini giderme özelliğinin ise E vitamininden 2 kat daha fazla olduğu saptanmıştır⁹¹.

2.4.8.1.4.4.Kalbe etkisi

Melatoninin hipoksinin giderilmesinde ve hasara bağlı reoksijenizasyonda diğer antioksidanlara kıyasla daha avantajlı olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle oksidatif hasara bağlı kalp rahatsızlıklarında melatoninin kullanımının önemli olacağı düşünülmektedir⁹².

2.4.8.1.4.5.Apoptozis etkisi

Melatoninin kanser hücrelerinin artışı ve oluşumunu engellediği, hücre yenilenmesini sağladığı, immün sistemi güçlendirdiği ve yaşlanmayı geciktirdiği düşünüldüğünde melatonin ile apoptozis arasında bir ilişki var gibi görünmekte, apoptozis üzerine modölatör bir role sahip olduğu düşünülmektedir^{93,94}. Bu etkilerden yola çıkılarak yapılan hayvan çalışmalarında melatonin uygulanmasının tümör büyümesini ve gelişimini yavaşlatıcı etkisi gözlenmiştir⁹⁴.

2.4.8.1.4.6.Yaşlanma

Melatonine ait sirkadiyen ritim ilk 3-4 aylık dönemde bebeklerde görülmemektedir. Doğumdan sonraki 6- 8. haftalarda melatonin düzeyi artmaya başlar. 3-5 yaşa kadar en yüksek seviyesine çıkar. Ergenlikle beraber erişkin düzeye düşer ve 35-40 yıl kadar bu düzey sabit kalmaktadır. Okul öncesi dönemde 1-5 yaş 210 pg/dl, okul dönemi 6-11 yaş 130 pg/dl, ergenlik döneminde 50 pg/dl düzeylerindedir. Burdaki azalma esas olarak beden ölçüsündeki artışın pineal bez sekresyonundaki azalmadan fazla olmasına bağlanmaktadır⁹⁵. Yaşlanma ile pinealosit membranı üzerinde bulunan β -adrenerjik reseptör sayısındaki azalmanın muhtemelen pineal bezdeki melatonin sentezinin azalmasına neden olduğu, yaş ilerledikçe pineal bezin ritminin bozulduğu ve ileri yaşta salınımın azalmasıyla beraber kişiler arası farklılıkların mevcut olduğu bildirilmektedir⁸¹.

2.4.8.1.5.Nöropsikiyatrideki Yeri

Melatonin tedavisinin Uyku Uyanıklık Bozuklukları, OSB, DEHB, Duygudurum Bozuklukları, Nörogelişimsel Bozukluklar, Epilepsi de kullanım alanları gösterilmiştir.

2.4.8.1.5.1.Uyku Uyanıklık Bozuklukları

Çocuklarda uykusuzluk genel pediatrik grupta %1-6 arasında bildirilmesine karşın nörogelişimsel, kronik tıbbi ya da psikiyatrik bozuklukları olan çocuklarda daha yüksektir⁹⁶.

Uyku bozukluklarına spesifik tanımlanan bir tedavide bulunmamakta, ilk etapta davranışçı yöntemler uygulanmaktadır. Son yıllarda artan oranlarda melatonin tedavisinin öne çıktığı görülmektedir. Melatoninin klinik etkileri de etyolojideki çeşitlilik sebebiyle bireysel farklılıklar göstermektedir. Klinik uygulamalarda özellikle dissomnia ve diğer mental, nörolojik ve fiziksel problemlere bağlı uyku bozukluklarında yararlı olduğu görülmüştür⁹⁷.

Gecikmiş uyku fazı ve insomnia olgularında tedavi ile uyku uyanıklık ritminde ve uyku süresinin artmasında olumlu gelişmeler olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar da yan etkilerin hafif düzeyde ve tolere edilebilir olduğu belirtilmiştir. Hızlı göz hareketleri düzensizliğinde, huzursuz bacak sendromunda, uyku sorunu olan manik kişilerde ve fibromiyalji olgularında da uyku süresi ve kalitesini arttırdığı bildirilmiştir^{87,98}.

2.4.8.1.5.2.Dikkat Dağınıklığı ve Hiperaktivite Bozukluğu

DEHB’de görülen uyku problemleri %25-50 oranında olup, sıklıkla gecikmiş uyku başlangıcı, uyku ve yatağa gitmede direnç, uzamış yorgunluk ve gündüz uykululuk hali bulunmaktadır. Multifaktöriyel sebepler etyolojide gösterilmekle birlikte ön planda melatoninin nokturnal salınımında gecikme olduğu bildirilmektedir, melatonin yolağı ile ilgili gen çalışmaları önerilmektedir.

Melatoninin DEHB ve insomnia tanılı çocuklardaki etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmada; tedavi ile davranışsal ve duygu düzenleme becerilerinde ilerleme bildirmiş, ciddi bir yan etki belirtilmemiştir. DEHB tanılı çocuklarda melatonin uygulamasının uykuya dalma ve uyku patern sorunlarına fayda sağladığı belirtilmiştir.^{99,54,100}.

2.4.8.1.5.3.Duygudurum Bozuklukları

Duygudurum bozukluklarında melatonin rolü ile ilgili yapılan çalışmalarda hastalarda gece melatonin seviyesi düşük çıkmıştır. Bu durumun tersini bildiren çalışmalar var olmakla beraber daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu farklılığın nedenleri arasında depresyonun klinik özelliklerinin ve eş zamanlı antidepresan, b-bloker kullanımının var olduğu düşünülmektedir.¹⁰¹ Depresyonlu hastalarda pineal bez ve hipotalamo-hipofizer adrenal aks arasında fonksiyonel ilişkinin bozulduğu, anormal kortizol sirkadiyen ritmi, kortizol hipersekresyonu bildirilmiştir¹⁰². Depresyon tedavisi için geliştirilen agomelatin spesifik melatonin reseptör agonistlerinden bir tanesidir. Klinik çalışmalar agomelatinin etkili bir antidepresan olduğunu göstermiştir¹⁰³. Agomelatinine ait veriler daha çok kısa dönem klinik

çalışmalardan elde edildiği için, melatonin ile ilgili mekanizmaları incelemek ve melatonin reseptör aktivasyonunun sonuçlarını açıklamak yararlı bir yaklaşım olarak düşünülmektedir.

Melatonin tedavisi ile depresif hastalarda uyku örüntüsünün düzenlendiği ve depresif belirtilerin gerilediği bildirilmiştir. Antidepresan birçok ilacın NE ve serotonin düzeylerini arttırması ile melatoninde de artışa sebep olması, depresyon ve melatonin tedavisi ilişkisinin bir kanıtı olarak gösterilebilmektedir¹⁰⁴. Depresyon geçiren hastalarda en önemli belirtilerden birinin uyku problemi olduğu düşünüldüğünde depresyon, uykusuzluk ve melatonin ilişkisinin daha iyi incelenmesi gerekmektedir.

Bipolar Bozukluğu olan hastaların melatonin seviyelerinde de değişme olduğu bildirilmiştir¹⁰⁵.

2.4.8.1.5.4.Epilepsi

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda dirençli epilepsi ya da febril konvülsiyon olan çocuklar sağlıklı çocuklarla karşılaştırmış, düşük melatonin seviyesi tespit edilmiştir. Melatoninin gaba ve glutamat reseptörü üzerinden etki ederek nöbetleri azaltabileceği düşünülmektedir. Epilepside tanımlayıcı ve alternatif medikal tedavi olarak kullanılmakta ancak etkinlik ve güvenlik çalışmaları olmadığı gibi konunun netleştirilmesine dair bilimsel gereksinim de devam etmektedir¹⁰⁶.

2.4.8.1.5.5.Nörogelişimsel Bozukluklar

Nörogelişimsel bozukluklarda uyku problemlerinin oranı %13 – 86 aralığında değişmektedir. Eşlik eden uyku sorunlarına yönelik spesifik bir tedavi kılavuzu bulunmamasına rağmen güvenli profilinden dolayı bu grupta melatonin kullanılmaktadır. Çalışmalarda melatonin tedavisi ile uyku latensinde, total uyku süresinde artma ve gece uyanma sıklığında azalma bildirilmektedir.

2.4.8.1.5.6.Otizm Spektrum Bozuklukları

İnfanthların sirkadiyen melatonin ritimlerinin de 3. ay civarı kurulduğu bilinmekte, bu dönemde daha dzenli uyku-uyanıklık dngüsü sağladıkları gdrlmektedir. Sosyal glmleme ve gz temasının başlamasının da eş zamanlı olması; OSB ve melatonin ilişkisi açısından dikkat çekici olabileceği belirtilmiştir.

OSB'de total uyku sresinin azalması, gece uyanmalar ve sabah erkenden uyanma gibi uyku sorunları yaygın gdrlmekle birlikte sıklığı %50-80 oranında bildirilmiştir. Melatonin seviyesindeki azalma ve melatonin yolağındaki dzensizlikler OSB'de sağlıklı kontrollere gde daha fazla gdrlmektedir. Otizm tanılı hastalarda yapılan çalışmada melatonin metaboliti olan 6-OH-MS dzeyleleri olulmüş ve kontrol grubuna gde anlamlı düzeyde dūřuk saptanmıřtır¹⁰⁷. Bir çalışmada gndüz ve gece ayrı ayrı değerlendirilmiş, 6-OH-MS dzeylelerinin otizm tanılı hastalarda daha dūřuk olduğu tespit edilmiřtir⁹.

Melatonin seviyesindeki dūřüklüğün muhtemel sebebi olarak melatonin yolağındaki enzimlerin eksik olması belirtilmiştir. Özellikle N-asetil serotonin melatonine çevirmede görevli NAT ve HIOMT enzimlerine odaklanılmıştır. Enzimleri kodlayan gende mutasyon olabileceği, gen anormalliklerinin sebep olacağı da dūřünölmektedir. Bazı çalışmalarda nadir olsa da OSB'de uyku problemleri olanlarda kandaki melatonin dzeyleleri normal gözlenmiş ve melatonin tedavisinden yine de fayda sağlandığı belirtilmiştir. Melatoninin eksiklik olmadan tedavide kullanıldığında bir hipnotik gibi etki edeceği fikri ortaya atılmıştır.

Birkaç alışma dışında melatonin etkisinin uyku dışındaki parametrelerine bakılmamıştır. Melatoninin hem uyku hem de davranışsal sorunlarda etkili olduğu, aile stresini azalttığı, uykuda iyileşme dışında iletişimde artma, sosyal ie çekilmede ve stereotipik davranışlarda azalma bildirilmiştir. Sonuç olarak OSB'deki uyku sorunları ve ilgili problemlerin sorumlusu melatonin ritmindeki değerlişimlere bağlanabileceği gündeme gelmiştir.

2.5. Otizm Spektrum Bozukluğu'nda Klinik Özellikler

2.5.1.Sosyal Etkileşim Sorunları

OSB'de en temel sorunlardan biri sosyal etkileşimde bozulmadır. Çok kısa süreli göz teması kurmak, alışılmadık biçimde kurmak ya da hiç göz teması kurmamak, konuşurken çok az jest ve mimik kullanmak, bunlara karşılık oluşturamamak, başkalarına ne kadar yakın ya da uzak duracağını ayarlayamamak, ses kullanımında sıra dışılık, konuşurken alışılmadık ses kalitesi ve vurgu özellikleri göstermek şeklinde karşımıza çıkmaktadır. İnsanlara gülümseme ve anne-baba kucak açtığında beklenen yakınlaşmayı göstermede zorlukları mevcuttur. Mecaz, mizah, iğneleme, alay duygularını anlamada yetersizlikler mevcuttur. Yaşıtlarının aksine bir isteği ifade etmede veya dikkat çekmek için işaret etme yolunu kullanmada başarısız oldukları görülür. İnsanlara karşı belirgin derecede ilgisizlik, başka insanlara sadece kendi ilgi ve gereksinimleri için yönelme ve kurulan ilişkilerde kuralları anlayamama durumları vardır. Arkadaşları ile oyunlara katılamama, arkadaşlık kuramama, sosyal olarak garip ve uygunsuz davranışlar ile özellikle empati geliştiremedikleri görülür^{108,109,110}.

2.5.2.İletişimde Kısıtlılık

OSB'de konuşmada gecikme kadar konuşmada olağan dışılık mevcuttur. Konuşma dilinin gecikmesi ya da hiç gelişmemesi, karşılıklı konuşma başlatmada, sürdürmede ve sonlandırmada önemli sorunlar göstermek, kendi ilgi konuları dışındaki konularda çok zor ve isteksiz olarak konuşmak, melodik konuşma, başkalarının kendisine söylediklerini yinelemek, kendisinin uydurduğu ya da yalnızca kendisine anlam ifade eden sözleri yinelemek, aşırı resmîlik ve didaktik konuşma özellikleri göstermek şeklinde karşımıza çıkmaktadır. İlişkisiz zamanlarda ve bağlam dışı olarak garip konuşmak, basmakalıp yineleyici konuşmak, kendisinden üçüncü tekil şahıs veya başka birisiymiş gibi bahsetmek, gramer bozuklukları, edatların uygun yer ve zamanda kullanılmaması, soru cümleleri kurmakta ve soruları anlamakta güçlük, soyut sözcükleri anlamakta yetersizlik, zaman kavramını kazanmada güçlük ve telaffuz bozukluğu görülmektedir¹¹⁰. Otizm tanılı bireyler konuşmayı akıcı

öğrendiklerinde bile, sosyal iletişimdeki yetersizlikleri nedeniyle konuşmaları karşılıklı konuşmalar biçiminde olmaz.

2.5.3.Kısıtlı ilgi alanı, aynılıkta ısrar ve tekrarlayıcı davranışlar

Otizm tanılı bireyler sınırlı, yineleyici ve basmakalıp davranışlara, ilgilere ve etkinliklere sahiptirler. Bazı konulara karşı aşırı ilgi duymak ve başka konuları dışlayarak sürekli o konularla ilgili konuşmak, ilgilenmek şeklinde karşımıza çıkabilmektedir.

Belli etkinlikleri her zaman belli bir sırayla yapmak, günlük rutinlerde değişikliğe tahammülsüzlük ve günlük yaşamdaki değişiklikler karşısında aşırı tepki gösterme gibi aynılıkta ısrar edicilik; parmak ucunda yürümek, kendi eksenini etrafında dönmek, durduğu yerde sallanmak, farklı bir beden duruşuna sahip olmak, ellerini sallamak, parmaklarını gözlerinin önünde hareket ettirmek, ellerini farklı biçimlerde tutmak, bazı nesnelere elinden bırakmamak gibi tekrarlayıcı hareketler sık gözlenen davranış sorunlarıdır.¹¹¹

2.5.4.Bilişsel Gelişimde Gecikme

Zeka bölümü puanları otizm tanılı çocukların yaklaşık %40'ında 55 puanın altında, %30'unda 50-70 puan arasında ve %30'unda 70 ve daha fazladır¹¹². Otizm tanılı çocukların yaklaşık beşte birinin zekası normal olduğu bildirilmiştir. Sözel zeka puanının performanstan düşük olduğu, görsel uzaysal bellek becerilerinin iyi olduğu, sözcük dizimi ve soyutlama becerilerinin yetersiz olduğu bildirilmiştir. Bazı çocuklarda görülen tek veya çok, sınırlı bir alanda ileri derecede yetenekleri ile genellikle soyutlama yetisi gerektirmeyen ve belleğe dayalı becerilerden olan matematik, müzik, resim konularında başarılı oldukları görülmektedir. Yüksek işlevli otizm tanısı alan çocukların bir kısmında beş yaşından önce herhangi bir eğitim veya yetişkin yardımı almaksızın okumanın öğrenilmesi (hiperleksi) gözlenebilir.

2.5.5.Duyusal Belirtiler

Otistik çocuklar ağrı ve ses gibi duyuşal uyarılara ya aşırı cevap ya da az cevap verirler. oğunda ağrı eőiđi yüksektir. İnsanların yüzlerine ve birçok nesneye bakmamalarına karşın, hareket eden, dönen ya da parlak olan bazı cisimler gibi görsel uyarılara uzun süre bakabilirler. Çevrelerindeki kişilerin ve nesnelerin bütünü yerine, ayrıntılarına veya küçük parçalarına dikkat ederler.

2.5.6.Oyun Alanında Zorluk

Otistik çocuklar tek başlarına oynamayı tercih ederler ve diğer çocukların oyunlarına katılmazlar. Bir oyuncakla amacına uygun olarak oynamazlar. Nesnelere sembolik oyun becerisi amaçlı kullanamazlar. İletişimden ve hayal gücünden yoksun olmaları nedeniyle yaratıcı oyun oynama becerileri bulunmaz. Grup etkinliklerinde etkileşimde yetersizlikler bulunur.

2.6. Dönemsel Belirtiler

2.6.1.Bebeklik

İlk 6 ayda gözlenen babıldamanın, 7-10 ay arasında beklenen ses taklitlerinin olmaması ya da az olması, ses çeşidinin az olması, anormal yüksek ses ile ağlama, konuşanın yüzüne bakmama, seslenince bakmama, bakım verenle kısa süreli göz teması kurma ya da kurmama, karşılıklı sosyal gülümsemenin olmaması, pasif olma ya da zor mizaç, huzursuzlandığında zor sakinleşme, uyku ve beslenme sorunları, meme emmede sorun görülebilmektedir^{113,110}. Hipotonisite, hipertelorizm, kulak, parmak anomalileri gibi fiziksel sorunlar da görülebilir¹¹⁴.

İlerleyen dönemlerde ise 6. aydan sonra görülmeye başlanan yabancı korkusunun olmaması, motor becerilerde gecikme, konuşulanların anlaşılmaması, parmak ucunda yürüme,

duyusal uyaranlara aşırı ya da az tepki verme, objeleri gözüne yakın tutma, oyuncak ilgisinin olmaması ya da bazı objelere aşırı ilgi, ortak dikkatin olmaması şeklinde belirtiler görülebilir.

2.6.2.Okul Öncesi Dönem

Aileler genellikle bu dönemde konuşma gecikmesi sebebiyle hekime başvurmaktadır. Bu dönem, tipik belirtilerin yoğunlaştığı dönemdir. Göz takibi ve göz temasında yetersizlikler, seslenince bakmama, etkileşime isteksizlik, yabancılaşmanın olmaması, ses ve motor taklitlerde eksiklikler, jest mimik kullanımında uygunsuzluk ve eksiklik, alıcı ve algılayıcı dil becerilerinde gerilik, kısa cümleler, monoton ses tonu, ekolali, neolojizm görülür. Tekrarlayıcı amaçsız hareketler ve stereotipi, ilgi paylaşımının olmaması, işaret edilen nesneye bakmama belirginleşir. Amaca uygun oyun ve oyuncak kullanımının ve sembolik, paralel ve hayali oyun becerilerinin olmaması, karşı tarafın ne hissettiğini ya da karmaşık duyguları tanımlama becerilerinde gerilik mevcuttur¹¹⁵.

OSB'li çocukların 1/3'üne yakın bir sıklıkta normal gelişimin ardından, 1-2 yaş arası bazen aniden, sıklıkla aylar içinde kazanılmış becerilerde gerilikten bahsedilmektedir. Konuşulan kelimelerin, ses çıkarmanın, göz teması ya da işaret etme gibi sözel olmayan iletişim becerilerinin, karşılıklı sosyal etkileşim becerilerinin, taklit etmenin ve sembolik oyunların kaybı ile karakterizedir. Otistik gerileme bazen epilepsi nöbetleri ile ilişkilendirilmiştir¹¹⁶.

Bir çocukta OSB'den şüphelenmek için bu özelliklerin hepsinin olması gerekmemektedir. Tek bir belirti varlığında klinik değerlendirme yapılmalı, çocuğun risk taşıyıp taşımadığı aileye bildirilmelidir.

2.6.3.Okul Dönemi

Otizmin temel belirtileri devam edebilmekte; zeka puanı normal ve ağır düzeyde otizm belirtileri olmayan çocuklar normal okula gidebilmektedirler. Ancak yinede gerek akademik gerek sosyal uyum açısından zorluklar söz konusudur. Sosyal alandaki zorluk, diğer çocuklar tarafından pasif, garip olarak adlandırılma ve akran istismarına uğramaya yatkınlığı

arttırmaktadır. Pek çok OSB'li çocuğun hala bu yaşta dil becerisi zayıftır. Ek tanılarının getirdiği okul başarısında zorluklar uyum sorunlarına sebep olabilmektedir¹¹⁷.

2.6.4.Ergenlik Dönemi

Çalışmalarda; problemsiz ergenlik dönemi geçirenler kadar, özellikle bilişsel ve davranışsal alanlarda kötüleşme yaşayan ergenler bildirilmektedir. Ergenlik dönemindeki fizyolojik değişimlerle birlikte, eşlik eden nörogelişimsel ve psikiyatrik sorunların olası risk faktörleri olduğu belirtilmektedir¹¹⁸.

Normal zeka düzeyine yaklaşıldıkça özbakım becerileri, sosyal iletişim ve uyum becerilerinde zorlanma daha az bildirilmektedir. Ancak normal zeka düzeyine sahip ergenlerde depresyon ve intihar girişimi riski artabilmektedir. Öfke nöbetleri, kendine zarar verici davranışlar, uygunsuz cinsel davranışlar karşılaşılan davranışsal sorunlardandır. Bazı hastalarda pubertede gecikme bildirilmiştir.

2.7.Değerlendirme, Tanı ve Tanısal Araçlar

OSB'de tanı; gözlem ve aileden alınan bilgilere göre konulmaktadır. Ayrıntılı doğum ve gelişimsel öykünün alınması, fizik değerlendirme ve çocuğun görünüşü, davranışları, sosyal becerileri, konuşmasının ve oyunun gözlemi, çocuğun günlük etkinliklerinin ve sosyal iletişiminin öğrenilmesi, oyun sırasında sosyal etkileşiminin değerlendirmesi için var ise videolarının izlenmesi gerekmektedir. Psikomotor gerilik düzeyinin belirlenmesi ve özel eğitiminin planlanması için bu alanda geliştirilmiş Denver II gelişim testi; kişisel sosyal, dil becerisi, ince ve kaba motor yetisi alanlarını değerlendirmek üzere 0-6 yaş arasındaki çocuklarda kullanılmaktadır.

Dismorfik bulgular, regresif belirtiler, mental gerilik ve/veya nöbet öyküsü saptanan olgular ayrıntılı nörolojik değerlendirme için yönlendirilmelidir. Ayrıca bu olgularda genetik konsültasyon ve doğumsal metabolik hastalık taraması istenmelidir. Konuşmanın gelişimini

etkileyebilecek olası işitme sorunlarının dışlanması için hasta kulak burun boğaz bölümüne yönlendirilmektedir. Tanı koymak için kullanılan özel bir laboratuvar yöntemi yoktur.

OSB tanısında altın standart ayrıntılı öykü, muayene ve klinik gözlem olmakla birlikte çeşitli yardımcı tarama ve derecelendirme ölçekleri kullanılmaktadır. Ülkemizde geçerlik güvenilirlik çalışmasının yapıldığı 18-36 ay aralığı otizm tarama ölçeği olarak Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği (M-CHAT) kullanılmaktadır¹¹⁹. Otizm derecelendirme ölçeği olarak aynı zamanda tanıya yardımcı Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇADÖ) kullanılmaktadır¹²⁰. Ayrıca, Otistik Davranışları Değerlendirme Listesi ve Sosyal İletişim Ölçeği kullanılmaktadır¹²¹.

Tanı koymada aceleci davranılmamalı, çocuk ve ailesi gerekirse bir kaç kez görülmelidir. Otizmde tanı koyarken DSM-V tanı ölçütleri göz önünde bulundurulmalıdır.

OSB için DSM V Tanı Kriterleri

A. O sırada ya da öyküden alınan bilgilere göre, aşağıdakilerle kendini gösteren, değişik biçimleriyle toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde süregiden eksiklikler.

1) Sözelimi, olağandışı toplumsal yaklaşım ve karşılıklı konuşamadan, ilgilerini, duygularını ya da duygulanımlarını paylaşamamaya, toplumsal etkileşimi başlatamamaya ya da toplumsal etkileşime girememeye dek değişen aralıkta, toplumsal duygusal karşılıklık eksikliği

2) Sözelimi sözel ve sözel olmayan tümleşik iletişim yetersizliğinden, göz iletişimi ve beden dilinde olağandışılıklara ya da el kol devinimlerini anlama ve kullanma eksikliklerine, yüz ifadesinin ve sözel olmayan iletişimin hiç olmamasına dek değişen aralıkta, toplumsal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişim davranışlarında eksiklikler.

3) Sözelimi, değişik toplumsal ortamlara göre davranışlarını ayarlama güçlüklerinden, imgesel oyunu paylaşma ya da arkadaş edinme güçlüklerine, yaşlılarına ilgi göstermemeye dek değişen aralıkta ilişkiler kurma, ilişkilerini sürdürme ve ilişkileri anlama eksiklikleri.

B. O sırada ya da öyküden alınan bilgilere göre aşağıdakilerden en az ikisi ile kendini gösteren, sınırlı, yineleyici, davranış örüntüleri, ilgiler ya da etkinlikler.

- 1) Basmakalıp ya da yineleyici devinsel eylemler, nesne kullanımları ya da konuşma
- 2) Aynılık konusunda direnme, sıradanlık dışına esneklik göstermeme ya da törensel sözel ya da sözel olmayan davranışlar.
- 3) Yoğunluğu ve odağı olağandışı olan, ileri derecede kısıtlı, değişkenlik göstermeyen ilgi alanları
- 4) Duyusal girdilere karşı çok yüksek ya da düşük düzeyde tepki gösterme ya da çevrenin duyusal yanlarına olağandışı bir ilgi

C. Belirtiler gelişimin erken evrelerinde başlamış olmalıdır.

D. Belirtiler toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da diğer işlevsellik alanlarında klinik açıdan belirgin bir bozulmaya neden olur.

E. Bu bozukluklar, anlıksal yetiyitimi, ya da genel gelişimsel gecikme ile daha iyi açıklanamaz. Anlıksal yetiyitimi ve otizm açılımı kapsamında bozukluk sıklıkla bir arada ortaya çıkar. Otizm açılımı kapsamında bozukluk ve anlıksal yetiyitimi eş tanısı koymak için, toplumsal iletişim, genel gelişim düzeyine göre beklenenin altında olmalıdır.

2.8.Eş Tanı ve ayırıcı tanı

2.8.1.Eş Tanı

Nörogelişimsel bozukluklardan birine sahip olmak psikiyatrik hastalıklara yatkınlığı arttırmaktadır. Hastaların %50-70'inde zihinsel gerilik bildirilmektedir. DEHB, anksiyete ve duygudurum bozuklukları en sık eşlik eden psikiyatrik tanılardır¹¹⁷.

2.8.2.Ayırıcı Tanı

Bağlanma bozukluğu: Çocuğun fiziksel, duygusal ihmalinin ve çocuğa uygunsuz bakım verilmesinin sonucu olarak bağlanma bozukluğuna bağlı dil ve sosyal alanda gecikmeler görülmekte; uygun bakım, ilgi ile hızlı bir ilerleme olmaktadır.

Psikososyal yoksunluk: Aşırı sosyal uyaran yoksunluğunun nadiren de olsa otizm tanısını karşılayacak ölçüde sosyal ve duygusal bozukluklara yol açabileceği bildirilmiştir. Uyararlarda artış ile hızlı bir ilerleme gösterdikleri bilinmektedir.

Anlıksal yeti yitimi: Zeka geriliği olan çocuklar diğer kişilerle iletişim kurma amacı ile konuşmayı kullanırken, otizmlili çocuklarda dilin işlevsel kullanımı yoktur ve çevreden soyutlanmış bir tablo gösterirler.

Gelişimsel dil geriliği: Aile öyküsü bulunmakla birlikte, dil alanında gerilik bulunmaktadır. Sözel olmayan iletişim alanında ve algılamada sorun yoktur. Zamanla yaşlılarının dil gelişimine ulaşır.

Özgül Dil Bozukluğu: Özgül dil bozukluğunda sözel olmayan iletişimde bozulma yoktur. Ekolali, stereotipik konuşma gibi dil anormallikleri otizme oranla daha nadir olarak görülür.

İşitme kaybı ve engeli: Otizm tanılı çocukların sıklıkla konuşma sorunlarının olması ve konuşulana seçici ilgisizlik göstermeleri nedeniyle, işitmediği düşünülebilir. İşitmenin mutlaka değerlendirilmesi önerilir. Otistik çocukların aksine işitme engeli olan çocukların genellikle çevreleriyle veya insanlarla ilgili olduğu, sevgi ve ilgi gösterdikleri, çevreye uygun duygusal yanıt verebildikleri görülmektedir.

Erken başlangıçlı sizofreni (SCH): Normal bir gelişim döneminden sonra ortaya çıkar. Erken başlangıçlı SCH olguları nadir görülmekte, klinik tabloda varsanılar ve sanrıların eşlik etmektedir. İyi bir gelişimsel öykü ve belirtilerin başlama öyküsü ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır.

Seçici Konuşmazlık: Toplumsal etkileşim iletişimde bozulma olmaması, davranış, ilgi ve etkinliklerde sınırlı basmakalıp örüntünün bulunmaması, seçili alanlarda konuşmama ile OSB'den ayrılmaktadır.

Landau-Klifner Sendromu: Normal bir gelişim dönemi sonrası konuşma ve konuşmayı anlama yetisinde gerileme, sosyal duyarsızlık, davranışsal sorunlar ile tanımlanır. Hastalık 3-7 yaşları arasında başlar. Tipik EEG bulgusu ile karakterizedir.

2.9.Tedavi

Tedavi her hasta için bireysel ve çok yönlü planlanmalıdır. Temel tedavi; eğitsel yaklaşımlar olmakla birlikte medikal tedaviler ve alternatif tamamlayıcı tedaviler olarak ayrılmaktadır.

2.9.1.Eğitsel Yaklaşımlar

1960'lı yıllardan bu yana, otizmin tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda en iyi ve birincil tedavinin özel eğitim olduğu görüşü benimsenmiştir. Özel eğitime ne kadar erken yaşta başlanırsa olumlu sonuç elde etme olasılığı o kadar fazladır.

Otistik çocukların eğitiminde genellikle "Davranış Değiştirme Modeli"ne dayalı eğitim programları uygulanmaktadır. Etkinliğine dair en çok kanıt bulunan eğitsel yaklaşım Davranışçı model ve Uygulamalı davranış analizi olarak adlandırılan yöntemdir¹²². Çeşitli davranışçı modellerle; özbakım becerilerinin öğretilmesi, dil ve konuşma becerilerinin kazandırılması, taklit becerisi, sosyal becerilerin kazandırılması, davranış sorunlarının azaltılması hedeflenmektedir. Son yıllarda davranışçı temelli yaklaşımlarla etkin çalışmalar yapılmış, Erken Başlangıçlı Denver Modeli'nin küçük yaş çocuklarda olumlu etkileri bildirilmiştir¹²³. Konuşma ve dil terapisi ortak dikkati olan, göz ve işaretlemeyi takip eden, dikkatinin nesnelere ve insanlar arasında koordine olduğu vakalarda kullanılabilir.

2.9.2.Medikal Yaklaşımlar

OSB'de medikal tedavi ile temel amaç eşlik eden belirtilere ve tanılara yönelik düzenleme yapmaktır. Psikoaktif ilaçlarla tedavide amaçlanan hedef belirtiler: hiperaktivite, öfke patlamaları, irritabilite, içe çekilme, stereotipler, saldırganlık, kendine zarar verici

davranışlar, depresyon ve obsesif kompulsif davranışlar, anksiyetedir. Hedef belirtilerin tedavisi yaş gruplarına göre farklılık gösterebilir. Yaşla beraber ilaç kullanım ihtiyacını arttıran belirtiler içinde en sık görüleni motor hareketlilik olarak belirtilmektedir. Erken çocuklukta hiperaktivite, iritabilite ve öfke nöbetleri belirgin olabilirken, daha ileri çocukluk dönemlerinde saldırganlık ve kendine zarar verme davranışları ön planda olabilmektedir. Bu amaçlarla en sık kullanılan ilaç grupları SSRI, antipsikotik ve psikostümülanlardır.

Atipik antipsikotiklerden en sık tercih edilen risperidon ve aripiprazol olup OSB'ye eşlik eden iritabilite ve saldırganlık için Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır. Risperidon ile görülen en önemli yan etkiler kilo artışı, sedasyon ve prolaktin düzeyinde artış olup; bu yan etkiler aripiprazol kullanımında daha az görülmektedir.

Tipik antipsikotiklerden en çok plasebo kontrollü çalışma yapılmış olan ilaç haloperidoldür. Diğer bir ilaç ise pimoziddir. Eşlik eden sorunları azaltmada olumlu etkileri olmasına rağmen extrapiramidial sistem (EPS) yan etkileri fazla olduğundan ilk seçenek değildir¹²⁴.

SSRI grubu ilaçlar eşlik eden iritabilite, anksiyete ve depresyonda kullanılmakta, OSB'nin çekirdek belirtilerinden olan tekrarlayıcı davranışlarda faydalı olduğu belirtilmektedir¹²⁵. Birbirine üstünlükleri bildirilmemiştir.

Psikostümülan kullanımı ile ilgili çelişkili veriler bulunmakla birlikte, daha düşük dozlarda daha tolere edilebilir olduğu belirtilmektedir¹²⁶. Eşlik eden DEHB tanısı ve belirtilerinin kontrol altına alınması hedeflenmektedir. Atomoksetin ile DEHB belirtilerinde orta düzey etkinliğin yanında iritabilite, tekrarlayıcı konuşmalar ve sosyal çekilmede azalma olduğu belirtilmiştir¹²⁷.

Alfa 2 agonistler ise otizmde prefrontal kortekste alfa 2 adrenerjik agonizma işlevi ile DEHB belirtilerinde azalmaya neden olmaktadır¹²⁸.

2.9.3. Alternatif ve Tamamlayıcı Tedaviler

Alternatif ve tamamlayıcı tedaviler 3 gruba ayrılmaktadır. Uyku sorunu olanlar için melatonin, eğitimi engellemediği takdirde masaj ve beslenmesi kötü olanlarda multivitamin tavsiye edilebilir yöntemlerdir. Folik asit, omega 3, spor, müzik, hayvanlarla etkileşim,

akupunktur kabul edilebilir; B12, C vitamini, nörofeedback tavsiye edilmeyen yaklaşımlar olarak belirtilmektedir. Hiperbarik oksijen tedavisi, diyet, sekretin, işitsel entegrasyon gibi çeşitli alternatif tedavilerin etkisiz oldukları ile ilgili çalışmalar mevcuttur¹²⁹.

Duyu bütünleme, şelasyon gibi yöntemlerin OSB tedavisinde yeri olmadığı bilinmektedir¹³⁰.

2.10.Gidiş ve Sonlanım

Hastaların büyük çoğunluğunda ciddi anlamda yeti kaybı bulunmakta, bağımlı bir yaşam sürmektedir. Sadece %1-2' sinin bağımsız bir yaşantısı, %5- 10'unun ise sınırlı derecede bağımlı yaşantısı olduğu belirtilmektedir¹¹². Otizmde zeka düzeyinin düşük olması, belirtilerin şiddeti, eşlik eden diğer nörogelişimsel ve psikiyatrik hastalıkların olması, dil ve iletişim becerilerinin 6 yaşından önce başlamaması gidişi olumsuz etkilemektedir¹³¹. Erişkinlikte bağımsız yaşam sürmelerinde kişisel bakımını yapabilme gibi günlük yaşam becerileri edinmelerinin önemli olduğu bildirilmektedir¹³².

Bazı çalışmalarda normal zeka bölümü puanına sahip olmak ve normal okula devam edebilmek “Otizmde İyileşme” olarak bildirilse de asıl iyileşmenin ancak tanı kaybı ile mümkün olacağı bilinmektedir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda optimum düzelme (tanıyı kaybeden) özel eğitim ihtiyacının kalmaması, otizm tanısı almaması ve zekanın normal olması ile tanımlanmıştır. Tanıyı kaybeden grup genelde erken yaşta başvuran, potansiyel zekaları yüksek ve erken yaşta dil becerilerini kazanan grup olarak bildirilmiştir. Takip çalışmalarında geriye dönüş bildirilmemiş fakat süreç içerisinde DEHB, OKB, Özgül Fobi, Uyku Bozuklukları başta olmak üzere psikiyatrik bozuklukların görülebildiği bildirilmiştir^{133,134,135}.

Ebeveynlere geri bildirim verilirken çocuğun OSB yelpazesinde yer aldığı belirtilmeli ve OSB'nin özellikle erken dönemde tanı ve tedavisi başlanıldığında farklı klinik sonlanımlar gösterebileceği ifade edilmelidir. Otizmlilerde çocuklarda belirtilerin hafiften ağıra değişen ölçülerde ve değişik sıklıklarla tekrarlayabileceği, bu belirtilerin bazılarının zaman içinde kaybolup, bazılarının da zaman içinde ortaya çıkabileceği belirtilmelidir.

Çocukta çok belirgin bir gerilik bulunmakta ise ebeveynlere başlangıçta durumla ilgili bazı bilgiler verilmeli ve izlemi esnasında aşamalı olarak durumun ciddiyetini algılamaları sağlanmalıdır.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Grubunun Seçimi

Bu çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı polikliniğinde Nisan 2016- Mayıs 2017 tarihleri arasında DSM-V tanı ölçütlerine göre OSB tanısı alan ve izlenen 30 çocuk ve sosyodemografik olarak uyumlu 20 sağlıklı çocuk alınmıştır. Çalışmaya alınan tüm hastaların ailelerinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Çalışmaya dahil olma kriterleri şunlardır: Klinik gözlem ve DSM V'e göre otizm tanısı alması, DEHB, duygudurum bozuklukları, enürezis ek tanılarının olmaması, çocukların yaş aralığının 4-10 yaş arasında olması, herhangi bir ilaç tedavisi almaması ya da en az 6 aydır ilaç tedavisi öyküsüne sahip olmaması, epilepsi ve diğer nörogelişimsel bir hastalığın olmaması şeklindedir. Kontrol grubuna dahil olma kriterleri şu şekildedir: Klinik değerlendirmesine göre herhangi bir uyku sorunu ve DSM-V tanı sistemine göre herhangi bir tanıyı karşılamaması, herhangi bir ilaç tedavisi almaması ya da en az 6 aydır ilaç kullanım öyküsünün olmaması, epilepsi ve diğer nörogelişimsel bir hastalığın olmaması, çocukların 4-10 yaş arasında olması, ailede otizm tanısı olmaması şeklindedir. Kontrol grubu; 4-10 yaş aralığında sağlıklı çocuk izlem birimine kontrol amaçlı gelen çocuklardan ve hastane personelinin sağlıklı 4-10 yaş aralığındaki çocuklarından oluşturulmuştur. Klinisyen tarafından uygulanan K-SADS ile değerlendirme sonucunda herhangi bir uyku sorunu ve psikopatoloji saptanmayan çocuklar çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm çocuklar uyku alışkanlıkları açısından ayrıca uyku davranışları anketi ile değerlendirilmiştir.

3.2.Yöntem

Çalışmacı tarafından hazırlanan sosyodemografik bilgi formu ailelerle yüzyüze görüşülerek doldurulmuştur. Bu form ile sosyodemografik bilgilerin yanında; çocukların uyku düzenine ilişkin, odanın aydınlanma durumu, ışıktaki mi yoksa karanlıkta mı uyuduğu, gece çiş kaçırma gibi idrar miktarını ve gece melatonin düzeyini etkileyen faktörler sorgulanmıştır. Bu

form ile ayrıca ailelerin gözlemi ve farkındalığı, çocukların düzenli bir özel eğitim desteği alıp almadığı ve eğitimden memnun olup olmadığı ilgili bilgiler alınmıştır. Ayrıntılı perinatal dönemi içeren sorularla OSB'nin etyolojik faktörlerine yönelik taramanın yapılması planlanmıştır.

Çocukluk otizminin derecelendirilmesi için ÇODÖ hem çocuğun gözlemi hem de ailelere yöneltilen sorularla uygulanmıştır. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI) ile rahatsızlığın şiddeti klinik olarak değerlendirilmiştir. Ebeveynlere Çocuk için Uyku Alışkanlıkları Anketi verilir katılımcıların bir uyku sorunu olup olmadığı ayrıca değerlendirilmiştir. Ailelerin tamamladığı ölçekler doğrultusunda ve çocukların uyku davranışı ile ilgili veriler alındıktan sonra uygun olmayan uyku davranışlarına yönelik uyku hijyeni önerileri verilmiştir.

Bir hastanın değerlendirilmesi yaklaşık bir saat sürmüştür.

3.2.1.İdrar Toplama ve Biyokimyasal Analiz

Tüm değerlendirmeler sonunda ailelere hangi şartlarda idrar toplanacağını anlatılmıştır. Aileler tarafından 12 saatlik periyotta gece 20.00 – sabah 08.00 arası idrarların toplanması istenmiştir. Gece idrar toplanması için tüm olguların ışısız bir ortamda 21.00-22.00 arası yatağa gitmesi ve sabah 07-7.45 arası uyandırılması ve sabah idrarlarının da alınması belirtilmiştir. İdrar toplanmadan önce akşam 19.45-20.00 arasında hastaların mesanelerini boşaltmaları önerilmiştir. Ailelere idrar toplanmasının nasıl olması gerektiği ile ilgili bir broşür verilmiştir.

Mevsimsel melatonin değişiminden dolayı mart- mayıs ayları arasında idrarlar toplanmıştır.

Tüm hasta ve sağlıklı gruptan idrar toplaması için 200 ml'lik kaplardan verilmiştir. Toplanan idrarların 24 saat içinde tarafımıza ulaştırılması istenmiştir. Hastalardan alınan idrar kabındaki toplam idrar volümü kaydedilip, 2 ml'lik ependorf tüp içine idrar konularak -20 derecede buzdolabında laboratuvarında muhafaza edilmiştir.

Tüm idrarlar toplandıktan sonra idrardaki melatonin metabolitinin ölçülmesi için özel bir laboratuvara idrarlar gönderilmiştir. Üretici firmanın belirlediği protokole göre tüm idrarlar 96'lık ELİSA kitleri ile Elisa yöntemi ile çalışılmıştır. İdrar 6-OH-MS konsantrasyonları (ng/ml); mililitre cinsinden idrar hacmi ile çarpılmış ve 6-OH-MS konsantrasyonu (ng) olarak gösterilmiştir.

3.3.Gereçler

3.3.1.Sosyodemografik Bilgi Formu

Bu form araştırma ekibi tarafından hazırlanmıştır. Araştırmacı tarafından ailelere sorulup uygulanmıştır. Hastaların adı soyadı, doğum tarihi, adresi, diğer aile bireyelerine ait bilgiler ve gelişimsel öyküsüne yönelik veriler kaydedilmiştir. Çocukların uyku düzenine ilişkin, odanın aydınlanma durumu, ışıkta mı yoksa karanlıkta mı uyuduğu, gece çiş kaçırma gibi idrar miktarını ve gece melatonin düzeyini etkileyen faktörler de sorgulanmıştır.

3.3.2.Çocukluk Çağı Otizmi Değerlendirme Ölçeği-ÇODÖ

Ülkemizde Sucuoğlu ve ark tarafından ölçeğin çeviri çalışması gerçekleştirilmiş olup, İncekaş tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır¹³⁶. Bu ölçek 2 yaş ve üzeri için kullanılmaktadır. Otizm tanısı koymak, otizm tanısı olan çocukları zeka geriliği olan çocuklardan ayırt etmek amacı ile geliştirilmiştir. Ayrıca otizm şiddetini hafif-orta ağır olarak değerlendirme imkanı tanımaktadır.

Bu ölçek 15 maddeden oluşan, klinisyen tarafından uygulanan davranışsal değerlendirme aracıdır. Ölçek insanlarla ilişki, taklit, duygusal tepkiler, bedenin kullanımı, nesne kullanımı, görsel tepki, dinleme tepkisi, değişikliğe uyum, tatma, koklama, dokunma tepkisi, korku ya da sinirlilik, sözel iletişim, etkinlik düzeyi, zihinsel tepkilerin düzeyi ve tutarlılığı ile genel izlenim alt ölçeklerinden oluşmaktadır. Gözlem sırasında çocuğun davranışları, aynı yaştaki normal gelişim özelliği gösteren bir çocuk ile karşılaştırılmalıdır. Davranıştaki gariplik, davranışın sıklığı, süresi ve yoğunluğu değerlendirilmelidir.

Ölçek aile ile görüşme ve çocuğun gözlenmesi sonucunda elde edilen bilgiler temel alınarak klinisyen tarafından doldurulmakta ve puanlanmaktadır. Her madde 1-4 arasında yarım derecelik (1,1.5,2,2.5,3,3.5,4) toplam 7 puanlama ile derecelendirilmektedir. 1 puan; davranışın çocuğun yaşı için normal sınırdaki olduğunu, 4 puan; yaş için anormallik olduğunu belirtmektedir. Ölçeğin toplam puanı 15 ile 60 puan arasındadır. Toplam puanı 30'un üzerinde olan çocuklar otizm tanısı alır ve puan arttıkça otizm şiddeti artar. 30-36.5 hafif-orta, 37 ve üzeri puanlar ise şiddetli otizmi göstermektedir¹²⁰.

3.3.3.Klinik Global Gözlem Ölçeği-KGI

Guy ve ark. (1976) tarafından her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Üç boyutlu bir ölçektir ve psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin sağaltıma yanıtlarını değerlendirmek amacıyla hekim tarafından yürütülen yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur.

Bu çalışmada ölçeğin ilk boyutu olan Klinik Global İzlenim Ölçeği kullanılmıştır. Klinik Global İyileşme Ölçeği ve Klinik Global İzlenim-etkililik ölçeği bu çalışmada kullanılmamıştır.

Klinik Global İzlenim Ölçeği: Toplam 7 değerli bir ölçektir. Psikiyatrik bozukluğu olan kişi, ölçeğin doldurulduğu sıradaki rahatsızlığının şiddetine göre 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir: 1 = Normal, hasta değil, 2 = Ruhsal hastalık sınırında, 3 = Hafif derecede hasta, 4 = Orta derecede hasta, 5 = Belirgin derecede hasta, 6 = Şiddetli derecede hasta, 7 = En ağır derecede hasta.

3.3.4.Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi-ÇUAA

Geçerlik-güvenirlik çalışmaları yapılmıştır¹³⁷. 2-10 yaş arası çocuklarda kullanılmaktadır.

Uyku alışkanlıklarını ortaya koyan ve olası uyku sorunlarını tarayan bir ankettir. Çocuğun yatma zamanı, uyku süresi, uyku davranışı, gece uyanma sıklığı, sabah uykudan kalkma durumu ve gündüz uykululuk hali değerlendirilir. Ölçekteki maddeler genellikle (belirtilen davranış haftada 5-7 kez oluyorsa):3, bazen (haftada 2-4 kez oluyorsa): 2 ve nadiren (haftada 0-1 kez oluyorsa): 1 şeklinde kodlanmakta; 1, 2, 3, 10, 11 ve 26. maddeler ters kodlanmaktadır (genellikle: 1, bazen: 2 ve nadiren: 3). Otuz ikinci ve 33. maddeler de uykusu gelmez: 0, çok uykusu gelir: 1, uyuyakalır: 2 olarak kodlanmaktadır. Toplamda elde edilen 41 puan kesim noktası olarak kabul edilmekte ve bunun üzerindeki değerler 'klinik düzeyde anlamlı' olarak değerlendirilmektedir.

3.4.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için ki-kare analizi kullanılmış, sonuçlar sayı ve yüzde şeklinde verilmiştir. Sayısal değişkenler için normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama +/- standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler ise medyan (25. persantil- 75. persantil) olarak verilmiştir. Gruplar arasında normal dağılım göstermeyen verilerde parametrik olmayan bir yöntem olan Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Analizlerde %95 güven aralığında anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir. Örneklem ve kontrollerin idrardaki 6-OH MS 12 saatlik gece düzeyi, 6-OH MS düzeylerinin cinsiyete göre grup içi ve gruplar arası karşılaştırması Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Ölçek puanları ve 6-OH-MS arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon ve Kruskal Wallis testi kullanılarak yapılmıştır.

4.BULGULAR

4.1.Sosyodemografik Özellikler

OSB grubunun yaş ortalaması 65 ± 20.75 (48-120) ay, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 90.5 ± 19.45 (48-120) ay olarak bulunmuştur. OSB grubu ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p:0.009$).

Çalışmaya alınan tüm çocukların %24'ü ($n=12$) kız ve % 76'sı ($n=38$) erkektir. OSB grubunun % 10'u ($n=3$) kız, % 90'ı ($n=27$) erkek, kontrol grubunun % 45'i ($n=9$) kız, % 55'i ($n=11$) erkektir. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p:0.007$). Grupların yaş ve cinsiyete göre dağılımları Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: Grupların cinsiyete ve yaşa göre dağılımları

| | OSB | KONTROL | İstatistiksel test |
|-----------------------------|----------------|------------------|---------------------------|
| Cinsiyet (kız/erkek) | 3/27 | 9/11 | p:0.007* |
| Yaş (Ay) | $65 \pm 20,75$ | $90,5 \pm 67,50$ | p:0.009** |

***Ki kare testi **Mann-Whitney U testi**

Çalışmadaki tüm çocukların % 52'si ($n=26$) anaokulu/kreşe, % 36'sı ($n=18$) ilkokula gitmekte; %12'si ($n=6$) okula gitmemektedir. OSB grubundaki çocukların % 66.7'si ($n=20$) anaokulu/kreşe, % 13.3'si ($n=4$) ilkokula gitmekte, %20'si ($n=6$) okula gitmemekte; kontrol grubundaki çocukların % 30'u ($n=6$) anaokulu/kreşe, %70'i ($n=14$) ilkokula gitmektedir. OSB ve kontrol gruplarının eğitim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.005$). OSB grubundaki çocukların hepsi özel eğitim desteği almaktadır. Kontrol grubundaki çocukların hiçbiri özel eğitim desteği almamaktadır. Grupların eğitim düzeyi dağılımları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Grupların eğitim düzeyi dağılımları

| | | OSB | | KONTROL | | İstatistiksel test* |
|---------------|----------------|-----|------|---------|----|---------------------|
| | | N | % | N | % | |
| EĞİTİM DURUMU | Okula gitmiyor | 6 | 20 | 0 | 0 | p:0,000 |
| | Anaokulu/kreş | 20 | 66,7 | 6 | 30 | |
| | İlköğretim | 4 | 13,3 | 14 | 70 | |
| | Özel eğitim | 30 | 100 | 0 | 0 | |

***Ki kare testi**

OSB ve kontrol grubunun anne babalarına ait sosyodemografik özelliklere bakıldığında; OSB grubunda annelerin yaş ortalaması 34 ± 5.74 yıl, babaların yaş ortalaması 37 ± 6.43 yıl; kontrol grubunda annelerin yaş ortalaması 35.5 ± 3.97 yıl, babaların yaş ortalaması 38.0 ± 5.09 yıldır. Anne ve baba yaşları arasındaki fark değerlendirildiğinde; OSB grubunda 4.5 ± 3.31 yıl, kontrol grubunda 2.0 ± 2.91 yıldır. OSB grubundaki çocukların ebeveynleri arasındaki yaş farkı ile kontrol grubundaki çocukların ebeveynleri arasındaki yaş farkı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup OSB grubunda daha yüksektir ($p=0.032$). Ebeveynler arasındaki yaş farkı Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo3: Ebeveynlerin Yaş Farkı

| | OSB | KONTROL | İstatistiksel test* |
|-----------------|---------------|--------------|---------------------|
| Yaş Farkı (yıl) | $4,5\pm 3,31$ | $2,5\pm 3,0$ | p:0,032 |

***Mann-Whitney U testi**

Çalışma grubundaki çocukların annelerinin %32’si (n=16) ilkokul mezunu, %12’si (n=6) ortaokul mezunu, %22’si (n=11) lise mezunu, %34’ü (n=17) üniversite/yüksek okul mezunudur. OSB grubundaki çocukların annelerinin %40’ı (n=12) ilkokul mezunu, %20’si (n=6) ortaokul mezunu, %27.6’sı (n=8) lise mezunu, %13.3’ü (n=4) üniversite/yüksek okul mezunudur. Kontrol grubundaki çocukların annelerinin %20’si (n=4) ilkokul mezunu, %15’i (n=3) lise mezunu, %65’i (n=13) üniversite/yüksek okul mezunudur. OSB grubundaki çocukların annelerinin eğitim düzeyi ile kontrol grubundaki çocukların annelerinin eğitim

düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup kontrol grubunda annelerin eğitim düzeyi daha yüksektir (p=0.001).

Çalışma grubundaki çocukların babalarının %10'u (n=5) ilkokul mezunu, %16'sı (n=8) ortaokul mezunu, %34'ü (n=17) lise mezunu, %40'ı (n=20) üniversite/yüksek mezundur. OSB grubundaki çocukların babalarının %10'u (n=3) ilkokul mezunu, %13.3'ü (n=4) ortaokul mezunu, %50'si (n=15) lise mezunu, %27.6'si (n=8) üniversite/yüksek okul mezundur. Kontrol grubundaki çocukların babalarının % 10'u (n=2) ilkokul mezunu, %20'si (n=4) ortaokul mezunu, %10'u (n=2) lise mezunu, %60'ı (n=12) üniversite mezundur. OSB grubundaki çocukların babalarının eğitim düzeyi ile kontrol grubundaki çocukların babalarının eğitim düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup kontrol grubunda daha yüksektir (p=0.025). Ebeveynlerin eğitim düzeyi dağılımları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Ebeveynlerin eğitim düzeyi dağılımları

| | | OSB | | KONTROL | | İstatistiksel Test* |
|------------------------------|-------------------------------|-----|------|---------|----|---------------------|
| | | N | % | N | % | |
| Annenin Eğitim Durumu | İlkokul | 12 | 40 | 4 | 20 | p:0,001 |
| | Ortaokul | 6 | 20 | 0 | 0 | |
| | Lise | 8 | 26,7 | 3 | 15 | |
| | Yüksek okul/Üniversite | 4 | 13,3 | 13 | 65 | |
| Babanın Eğitim Durumu | İlkokul | 3 | 10 | 2 | 10 | p:0,025 |
| | Ortaokul | 4 | 13,3 | 4 | 20 | |
| | Lise | 15 | 50 | 2 | 10 | |
| | Yüksek Okul/Üniversite | 8 | 26,7 | 12 | 60 | |

*Ki kare testi

Çalışmaya dahil edilen tüm çocukların annelerinin iş durumuna bakıldığında %68'inin (n=34) çalıştığı, %12'sinin (n=16) çalışmadığı bulunmuştur. OSB grubundaki çocukların annelerin %10'unun (n=3) çalıştığı, %90'ının (n=27) çalışmadığı, kontrol grubundaki çocukların annelerinin %65'inin (n=13) çalıştığı, %35'inin (n=7) çalışmadığı bulunmuştur. OSB grubundaki annelerin kontrol grubundaki çocukların annelerine göre iş durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup kontrol grubunda daha yüksektir ($p<0.05$).

Çalışmaya dahil edilen tüm çocukların babalarının iş durumuna bakıldığında %96'sının (n=48) çalıştığı, %4'ünün (n=2) çalışmadığı bulunmuştur. OSB grubundaki çocukların babalarının %93.3'ünün (n=28) çalıştığı, %6.7'sinin (n=2) çalışmadığı, kontrol grubundaki çocukların babalarının %100'ünün (n=20) çalıştığı bulunmuştur. OSB grubu ve kontrol grubundaki çocukların babalarının iş durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p=0.510$).

Tüm ebeveynlerin medeni durumları değerlendirildiğinde %98'inin (n=49) evli olduğu, %2'sinin (n=1) boşanmış olduğu tespit edilmiştir. OSB grubunda %3.3'ünün (n=1) boşandığı, %97.7'ünün (n=29) evli olduğu, kontrol grubunun %100'ünün (n=20) evli olduğu bulunmuştur.

OSB grubundaki anne ve babaların 5'inin (%17.7) akraba evliliğinin olduğu, 25'inin (%83.3) akraba evliliğinin olmadığı, kontrol grubundaki anne ve babaların 1'inin akraba evliliğinin olduğu saptanmış olup; istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.381$).

Kontrol grubunda ailede otizm tanısı varlığı dışlama kriteri olduğu için sadece OSB grubunda ailede otizm varlığı değerlendirilmiştir. OSB grubunun %10'unun (n=3) ailesinde otizm tanısı olduğu saptanmıştır. Aile özelliklerine ilişkin dağılım tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo5. Ailelere Ait Özellikler

| AİLE ÖZELLİKLERİ | | OSB | | KONTROL | | İstatistiksel test* |
|------------------------|------------------|-----|------|---------|------|---------------------|
| | | N | % | N | % | |
| Akraba Evliliği | Var | 5 | 17,7 | 1 | 3,3 | p:0,381 |
| | Yok | 25 | 83,3 | 29 | 96,7 | |
| Evlilik Durumu | Evli | 29 | 70,0 | 30 | 66,7 | p:1,000 |
| | Parçalanmış Aile | 1 | 16,7 | 0 | 16,7 | |
| Annenin Çalışma Durumu | Var | 3 | 10 | 13 | 65 | p:0,015 |
| | Yok | 27 | 90 | 7 | 35 | |
| Babanın Çalışma Durumu | Var | 28 | 93,7 | 30 | 6,7 | p:0,510 |
| | Yok | 2 | 6,7 | 0 | 90,0 | |
| Ailede Otizm Tanısı | Var | 3 | 10 | 0 | 0 | p:0,265 |
| | Yok | 27 | 90 | 30 | 100 | |

*Ki-kare testi

4.2 Gebelik, Doğum Ve Doğum Sonrası Dönem İle İlişkili Bulgular

Gruplar arasında gebelik dönemi ile ilişkili olabilen etmenlerin dağılımı Tablo 6’te gösterilmiştir. Düşük tehditi, sigara kullanımı, aşırı çay/kahve tüketimi, enfeksiyon öyküsü, travma, operasyon öyküsü ve x-ray maruziyeti açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.005$). Annelerin hiçbirinde gebelikte alkol ve madde kullanımı bulunmamaktadır.

Gruplar gebelikte ilaç kullanımı ve psikososyal stres açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmış olup OSB grubunda daha yüksektir. OSB grubundaki annelerin %40’ının ($n=12$) gebelikte ilaç aldığı, %60’ının ($n=18$) ilaç

kullanımının olmadığı, kontrol grubundaki annelerin %10'unun (n=2) ilaç kullanımı olduğu, %90'ının (n=18) ilaç kullanmadığı tespit edilmiştir. OSB grubunun annelerin gebelikte yaşadıkları psikososyal stres durumları değerlendirildiğinde %53.3'ünün (n=16) olumsuz yaşam olayı tariflediği, %46.7'sinin (n=14) tariflemediği, kontrol grubunun %15'inin (n=3) tariflediği, %85'sinin tariflemediği (n=17) tespit edilmiştir.

Tablo 6: Gebelik dönemi ile ilişkili değişkenlerin dağılımı

| | | OSB | | KONTROL | | İstatistiksel test* |
|--------------------------|------------|-----|------|---------|----|---------------------|
| | | N | % | N | % | |
| İlaç Kullanımı | Var | 12 | 40 | 2 | 10 | p:0.046 |
| | Yok | 18 | 60 | 18 | 90 | |
| Psikososyal stres | Var | 16 | 53.3 | 3 | 15 | p:0.015 |
| | Yok | 14 | 46.7 | 17 | 85 | |

***Ki-kare testi**

Doğum ve doğum sonrası dönem ile ilişkili özellikler değerlendirildiğinde; doğum şekli, doğum zamanı, doğum kilosu, doğum sonrası komplikasyon ve sarılık geçirme öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.005$). Her iki grupta da kan transfüzyonu olan çocuk bulunmamaktadır. Her iki grubun doğum sonraları aşıları tamamlanmıştır. Doğum ve doğum sonrası dönem ile ilişkili özellikler Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Doğum ve doğum sonrası özellikler

| | | OSB | | KONTROL | | İstatistiksel Test* |
|----------------|----------|-----|------|---------|-----|---------------------|
| | | N | % | N | % | |
| Doğum Şekli | NVSY | 10 | 33,3 | 4 | 20 | p:0,479 |
| | C/S | 20 | 66,7 | 16 | 80 | |
| Doğum Zamanı | Term | 28 | 96,4 | 20 | 100 | p:1,000 |
| | Preterm | 1 | 3,3 | 0 | 0 | |
| | Postterm | 1 | 3,3 | 0 | 0 | |
| Hemen Ağlamama | Evet | 3 | 10 | 1 | 5 | p:0,641 |
| | Hayır | 27 | 90 | 19 | 95 | |
| Morarma | Var | 3 | 10 | 0 | 0 | p:0,265 |
| | Yok | 27 | 90 | 20 | 100 | |
| Sarılık | Var | 13 | 43,3 | 3 | 15 | p:0,073 |
| | Yok | 17 | 56,7 | 17 | 85 | |

*Ki-kare testi

4.3.Gelişim Dönemleri İle İlişkili Bulgular

Gruplar arasında yürüme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. OSB grubunda kelime söylemeye başlama zamanı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha geç bulunmuştur (p=0.000). Vaka grubunun % 53.3'ünün (n=16) cümlesinin olduğu, % 46.7'sinin (n=14) cümlesinin olmadığı saptanmıştır. Tablo 8'de gelişim basamaklarına ait sürelerin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 8: Gelişim basamaklarına ait dağılım

| Gelişim Basamakları | | OSB | | KONTROL | | İstatistiksel Test |
|---------------------|-----|---------|------|---------|-----|--------------------|
| Yürüme (Ay) | Var | 13±3,07 | | 12±2,11 | | p:0,486 |
| Kelime (Ay) | Var | 24±14,6 | | 12±3,18 | | p:0,000* |
| | | N | % | N | % | |
| Cümle | Var | 16 | 46,7 | 20 | 100 | p:0,001** |
| | Yok | 24 | 53,3 | 0 | 0 | |

* Ki kare testi **Mann-Whitney U testi

Gruplar arasında geçirilmiş operasyon, travma, hastalık ve konvüziyon öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p:>0.005). (Tablo 9)

Tablo 9: Tıbbi özgeçmişe ait değişkenlerin dağılımı

| | | OSB | | KONTROL | | İstatistiksel Test* |
|----------------------|-----|-----|------|---------|-----|---------------------|
| | | N | % | N | % | |
| Geçirilmiş Operasyon | Var | 5 | 16,7 | 0 | 0 | p:0,075 |
| | Yok | 25 | 83,3 | 20 | 100 | |
| Geçirilmiş Travma | Var | 6 | 20 | 0 | 0 | p:0,069 |
| | Yok | 24 | 80 | 20 | 100 | |
| Geçirilmiş Hastalık | Var | 10 | 33,3 | 5 | 25 | p:0,753 |
| | Yok | 20 | 66,7 | 15 | 75 | |
| Konvüziyon Öyküsü | Var | 2 | 6,7 | 0 | 0 | p:0,510 |
| | Yok | 28 | 93,3 | 20 | 100 | |

*Ki kare test

4.4 Ölçeklerden Elde Edilen Bulgular

4.4.1 Çocukluk Çağı Otizmi Derecelendirme Ölçeği Puanlarının Değerlendirilmesi

OSB grubunun ÇODÖ puanları ortalaması 34.75 ± 5.27 puan bulunmuştur. ÇODÖ puanlarına göre hastaların % 56.7'si (n=17) hafif- orta (30-36,5 puan), %36.7'si (n=11) ağır (37-60 puan), %6.7'si (n=2) (<30 puan) hastalık sınırında-hastalık yok OSB belirtileri gösterdiği saptanmıştır. Belirtilerin fark edilme yaşının ay olarak 24 ± 6.94 ay olduğu belirlenmiştir.

4.4.2 Klinik Global İzlem Ölçeği Puanlarının Değerlendirilmesi

OSB grubunun CGI ölçeği puanlarına göre dağılımı %6.7'si (n=2) otizm hastalık sınırında, %30'u (n=9) hafif, %26.7'si (n=8) orta, %36.7'si (n=11) belirgin şiddette bulunmuştur. OSB grubunun CGI puanları ortalaması 4.0 ± 0.98 (2-5) puan bulunmuştur. CGI ölçeği ve ÇODÖ ile elde edilen veriler Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10: OSB grubunun ÇODÖ ve CGI'ya göre belirti şiddeti

| | | OSB | |
|------------|--------------------|-----|------|
| | | N | % |
| ÇODÖ puanı | OSB yok | 2 | 6,7 |
| | Hafif-Orta | 17 | 56,7 |
| | Ağır | 11 | 36,7 |
| CGI puanı | Sınırdaki bozukluk | 2 | 6,7 |
| | Hafif | 9 | 30 |
| | Orta | 8 | 26,7 |
| | Belirgin | 11 | 36,7 |

4.4.3 Uyku Alışkanlıkları Anketi Puanlarının Değerlendirilmesi

OSB grubunun ÇUAA puanları ortalaması 40.0 ± 6.97 puan, kontrol grubunun ÇUAA puanları ortalaması 39.5 ± 5.56 puan olarak bulunmuştur. OSB grubu ile kontrol grubunun ÇUAA puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0.945$). Uyku Alışkanlıkları Anketi ile elde edilen veriler Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11: OSB ve kontrol grubunun ÇUAA puanları

| | OSB | KONTROL | İstatistiksel Test* |
|------|-----------------|-----------------|---------------------|
| ÇUAA | $40,0 \pm 6,97$ | $39,5 \pm 5,56$ | $p:0,945$ |

*Mann-Whitney U test

4.5 Melatonin Metabolitinin Atılım Düzeyine İlişkin Bulgular

4.5.1.12 Saatlik Gece İdrarında 6-OH MS Düzeyleri

OSB grubunun gece idrar 6-OH MS düzeyleri ortalaması 11280 ± 32015.10 ($5070.42-25847.67$) ng, kontrol grubunun gece idrar 6-OH 47 melatonin sülfat düzeyleri ortalaması ise 14650 ± 12038.16 ($2358.98-20899.50$) ng olarak bulunmuştur. OSB grubunun gece idrar 6-OH MS düzeyleri ile kontrol grubununun gece idrar 6-OH MS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,566$). Tablo 12’de 6-OH MS düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo 12: OSB ve kontrol grubundaki çocukların gece 12 saatlik 6-OH MS düzeyleri

| | OSB | KONTROL | İstatistiksel Test* |
|--|--|--|---------------------|
| 6-OH MS ng (Ortanca\pmSS) (Min-Mak.) | 11280 ± 32015.10 ($5700.42-25847.67$) | 14650 ± 12038.16 ($2358.98-20899.50$) | $p:0,566$ |

*Mann-Whitney U testi SS: Standart Sapma

4.5.2. 6-OH MS Düzeylerinin Yaş İle Olan İlişkisi

Çalışma grubundaki tüm çocukların 6-OH MS düzeyleri ile yaş arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). (Tablo 13)

Tablo 13: 6-OH MS düzeylerinin yaş ile olan ilişkisi

| | | İstatistiksel Test* | Yaş |
|----------------|----------|---------------------|-------|
| OSB | Nanogram | R | -,135 |
| | | P | 0,477 |
| KONTROL | Nanogram | R | -,072 |
| | | P | 0,762 |

*Spearman Korelasyon testi R:korelasyon katsayısı

4.5.3. 6-OH MS Düzeylerinin Cinsiyet İle Olan İlişkisi

Çalışma grubundaki tüm çocukların 6-OH MS düzeyleri ile cinsiyet arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). (Tablo14)

Tablo 14: 6-OH Melatonin Sülfat Düzeylerinin Cinsiyet İle Olan İlişkisi

| | | 6-OH MS (ng) | İstatistiksel Test* |
|----------------|-------|----------------|---------------------|
| OSB | Kız | 11208±3465.06 | p:0.897 |
| | Erkek | 11280±33082.63 | |
| KONTROL | Kız | 14650±14344.47 | p:0.370 |
| | Erkek | 14650±9113.66 | |

*Mann-Whitney U testi

4.5.4 OSB Grubundaki 6-OH MS Düzeylerinin OSB'nin Klinik Şiddeti İle İlişkisi

OSB'nin klinik şiddeti Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği ve Klinik Global İzlem Ölçeği ile değerlendirilmiştir. OSB grubundaki çocukların 6-OH MS düzeyleri ile ÇODÖ puanları ve CGI puanları ile ilişkisi Tablo 16'da gösterilmiştir. Değişkenler arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). (Tablo 15, 16, 17)

Tablo 15: OSB grubundaki çocukların 6-OH MS düzeylerinin ÇODÖ sınıflandırması ile ilişkisi

| ÇODÖ sınıflama | OSB | İstatistiksel Test* |
|------------------|-----------------|---------------------|
| OSB yok | 7929.09±7369.60 | p:0,329 |
| OSB (Hafif-orta) | 11280±38754.36 | |
| OSB (Ağır) | 11208±18780.16 | |

* Mann Whitney U testi

Tablo 16: OSB grubundaki çocukların 6-OH MS düzeylerinin ÇODÖ puanı ile ilişkisi

| | | İstatistiksel Test* | ÇODÖ puan |
|-----|----------|---------------------|-----------|
| OSB | Nanogram | R | -,114 |
| | | P | 0,548 |

*Spearman Korelasyon testi R:korelasyon katsayısı

Tablo 17: OSB grubundaki çocukların 6-OH MS düzeylerinin CGI sınıflaması ile ilişkisi

| OSB grubunda CGI şiddet puanları | Nanogram | İstatistiksel test* |
|----------------------------------|-----------------|---------------------|
| Sınır | 7929.09±7369,60 | p:0,907 |
| Hafif | 11280±50702,85 | |
| Orta | 13365±19421,90 | |
| Belirgin | 11208±21337,09 | |

*Kruskal Wallis testi

4.5.5. OSB Grubunda 6-OH MS Düzeylerinin Çocukluk Çağı Uyku Alışkanlıkları Anketi Puanı İle İlişkisi

OSB ve kontrol grubundaki çocukların 6-OH MS düzeyleri ile ÇUAA puanlarının ilişkisi Tablo 18’de gösterilmiştir. Değişkenler arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 18: OSB grubundaki çocukların 6-OH MS düzeylerinin ÇUAA puanları ile ilişkisi

| | ≥ 41 puan (ÇUAA) | < 41 puan (ÇUAA) | İstatistiksel test* |
|--|-------------------------|------------------------|---------------------|
| OSB (Ortanca\pmSS) | 12174.09 \pm 42489.26 | 9631.37 \pm 18082.90 | p:0,790 |
| Min-Mak. | 5790.51-21577.45 | 4996.20-28419.28 | |
| KONTROL (Ortanca\pmSS) | 10587.20 \pm 11839.76 | 14650 \pm 12053.62 | p:0,485 |
| Min-Mak. | 1755.34-20372.00 | 3326.40-26250.95 | |

*Mann-Whitney U testi

5.TARTIŞMA

Vücuttaki önemli nörokimyasallardan biri olan melatonin hormonunun son yıllarda gittikçe artan ilgi ile psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi araştırılmaktadır. Birçok araştırmada psikiyatrik hastalıklarda melatonin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre farklılık gösterdiği, ayrıca melatonin tedavisinin uykuya dalma, uykuda kalmada yardımcı olduğu ve uyku kalitesini arttırdığı bildirilmekle birlikte psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi henüz tam olarak kanıtlanamamıştır⁵. İnsan biyoritmi üzerine etkili, vücutta biyolojik ve fizyolojik düzenlemelerde görev alan bir hormon olması OSB alanında da ilgili çalışmaları arttırmaktadır. Melatonin düzeylerinin incelendiği diğer psikiyatrik bozukluklarda da melatonin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre farklı olabileceği bildirilmiştir. Örneğin, DEHB tanılı çocuklarla yapılan çalışmaların sonucunda multifaktörel sebepler etyolojide gösterilmekte, ön planda melatoninin noktürnal salınımında gecikme olduğu bildirilmektedir¹⁴⁰. Depresyonu olan hastalarda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili olmakla birlikte bu grup hastalarda da sağlıklı kontrollere göre düzeyler farklı olarak bulunmuştur¹⁴¹. Bipolar Bozukluğu olan hastaların melatonin seviyelerinde de değişme olduğu bildirilmiştir¹⁰⁵. Ruhsal bozuklukların yanı sıra epilepsi- melatonin ilişkisi ile ilgili çalışmalar da yapılmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda dirençli epilepsi ya da febril konvülsiyon olan çocuklar sağlıklı çocuklarla karşılaştırmış, düşük melatonin seviyesi tespit edilmiştir¹⁰⁶. Ruhsal ve kronik hastalıklar dışında çeşitli ilaç tedavilerinin melatonin düzeyini etkilediği bildirilmektedir⁸⁰.

Bu çalışmada OSB tanılı çocuklarda gece idrarında melatonin metaboliti düzeyinin incelenmesi, sağlıklı benzer yaş aralığında olan çocuklarla karşılaştırılması, OSB'nin klinik şiddeti ve melatonin metaboliti atılımı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca OSB'de eşlik eden uyku bozukluklarında melatonin eksikliğini araştırmak için OSB'li grupta uyku sorunları olan bireylerle olmayanlarda melatonin düzeyi incelenmiştir. Çalışmamızdaki cinsiyet dağılımına bakıldığında OSB grubunda erkek çocuk sayısının daha fazla olduğu görülmektedir. OSB ile ilgili çalışmalar incelendiğinde erkeklerde görülme sıklığının kızlara göre 4-5 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir¹⁷. Çalışmamızda sağlıklı çocuk izlem biriminden hedef kontrol grubu sayısına ulaşılmadığı için hastane personelinden kontrol grubu tamamlanmıştır. Yaşanan zorluklar sonucunda yazında yer alan cinsiyetin melatonin salınımı üzerine etkisinin olmadığı bilgisinden yola çıkılarak çalışmamızda iki grup arasında cinsiyet dağılımının eşleştirilmesi göz ardı edilmiştir. Çalışmamızda OSB'li grupta

erkek cinsiyetin fazla olmasının yazınla uyumlu olduğu görülmekte, fakat iki grup arasında cinsiyet olarak eşleştirme yapılmadığı için bu farklılığın ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Çalışmadaki anne-babaların eğitim düzeyine bakıldığında OSB grubundaki çocukların anne-babalarının eğitim düzeyi ile kontrol grubundaki çocukların anne-babalarının eğitim düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış, OSB grubunda annelerin ve babaların eğitim düzeyi daha düşük bulunmuştur. OSB tanılı çocukların sosyodemografik özelliklerinin incelendiği çalışmalarda OSB tanısı alan çocukların annelerin eğitim düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir^{142,143}. OSB’de anne-baba eğitim düzeylerinin ailesel etmenlere giren bir değişken olduğu kabul edilen diğer bir çalışmada yüksek eğitim düzeyi olan kişilerin çocuklarının eğitim düzeyi düşük ailelerden 4 kat daha fazla OSB tanısı aldığı belirlenmiştir¹⁴⁴. Bu çalışmaların sonucu olarak ailelerin sağlık hizmetlerine ulaşım imkanlarının ve otizm farkındalıklarının kliniğe başvurularını etkileyerek bu farklılığa yol açabileceği de tartışma alanı yaratmış, fakat netlik kazanmamıştır. Çalışmamızda bulunan anne ve baba eğitim düzeyleri ile bu konuyla ilgili yayınlarda bulunan sonuçların benzerlik göstermediği görülmüştür. Çalışmamızda OSB ve kontrol grubunun anne-baba eğitim düzeyleri arasında ortaya çıkan istatistiksel farkta, OSB grubunun polikliniğe gelen hastalar arasından seçilmiş olmasının, kontrol grubunun Kocaeli Üniversitesi’ne gelen sağlıklı çocuk izlem biriminden ve hastane personelinden seçilmiş olmasının etkili olabileceği düşünülmüştür. OSB’de aile özelliklerinin incelendiği bazı çalışmalarda otistik bireylerin anne babalarında daha fazla konuşma ve pragmatik dil bozuklukları, zeka ve ilgilerde yetersizlik, zayıf planlama becerisi, dikkat değişkenliği ile kendini gösteren yürütücü işlev sorunlarının olduğu belirtilmiş ancak bilişsel ve yürütücü işlev alanlarındaki farklılıkların sınırları tam olarak açıklanamamıştır^{145,146}. Ülkemizde yapılan bir çalışmada otizm tanılı çocukların, anne ve babalarında dikkat ve inhibisyon becerilerinde herhangi bir bozulma olmadığı, annelerinin yürütücü işlev alanında daha iyi performans gösterdikleri saptanmış, ancak otizme özgü genel bir görünümü yansıtmadığına ve genellenemeyeceğine vurgu yapılmıştır¹⁴⁷. OSB’de aile özelliklerinin incelendiği çalışmalar dikkate alındığında çalışmamızda OSB grubundaki anne ve babaların olası dikkat ve yürütücü işlev sorunları nedeniyle eğitime devam etme zorluklarının olabileceği, bu sebeple kontrol grubuna göre daha düşük eğitim düzeylerine sahip olabilecekleri düşünülmüştür. Gelecekte aile üyelerinde daha kapsamlı ölçüm tekniklerinin kullanıldığı, daha geniş örnekleme ebeveyn özellikleri ve ebeveyn eğitim durumlarını karşılaştıran çalışmalara gereksinim olacaktır.

Çalışmamızda OSB grubundaki çocukların ebeveynleri arasındaki yaş farkı ile kontrol grubundaki çocukların ebeveynleri arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Anne baba yaşı arasındaki farkın fazla olmasının otizm için risk faktörü olduğunu bildiren yayınlarla çalışmamız uyumlu bulunmuştur^{54,148}.

Yazın incelendiğinde gebelik dönemi ile ilişkili olumsuz etmenlerin OSB'li hastalarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir¹⁴⁹. Çalışmamızda düşük tehditi, sigara kullanımı, aşırı çay/kahve tüketimi, enfeksiyon öyküsü, travma, operasyon öyküsü ve x-ray maruziyeti açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Gruplar gebelikte ilaç kullanımı ve psikososyal stres açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmış, OSB grubunun gebelikte daha fazla oranda ilaç kullanımı olduğu ve strese maruz kaldığı tespit edilmiştir. Doğum öncesi maternal stres son dönemde otizmde en çok çalışılan konulardan biridir. Gebelikte annenin genel emosyonel yük ve stres altında olması gibi dış etkenlerin anne karnındaki bebeğin beyin gelişimini olumsuz etkileyebileceği belirtilmektedir. Çalışmalarda stres faktörünün oksidatif, psikolojik ya da fiziksel olabileceği, inhibitör nöronal sistemi etkileyeceği, bu etki mekanizmasının fetal testestoren düzeyi ve serotonin yolağı üzerinden olduğu bildirilmekle birlikte kesinlik kazanmamıştır⁴⁸. Gebelikte geçirilen enfeksiyonların çocukta immun disregülasyon yolu ile OSB tanısıyla ilişkili olabileceği bazı çalışmalarda belirtilmekte, enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla antibiyotiklerin yer aldığı bilinmektedir⁵⁵. 1950'lerden sonra antibiyotik kullanımının artması ile eş zamana denk gelen OSB sıklığının artması, OSB'nin epigenetik mekanizmaları düşünüldüğünde ilaçlarla tetiklenen nöroimmun bir klinik tanı mı sorusunu ortaya atmıştır. Yakın zamanlı bir çalışmada gebelikte geçirilen enfeksiyon ve kullanılan antibiyotiğin otizm için düşük bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir¹⁵⁰. OSB'de antibiyotik dışında çalışılmış diğer şüpheli ilaçlar geçmişte daha çok kullanımı olan talidomid, terbutalin, misoprostol ve günümüzde kullanımı hala mevcut olan valproik asit, SSRI ve asetominofendir. Asetominofenin ve SSRI'ların daha çok serotonerjik sistem üzerinden etkileri olduğu, valproik asitin gen ekspresyonunu değiştirerek ve oksidatif stresi artırarak etki ettiği belirtilmektedir^{50,151,152}. Çalışmamızda OSB grubundaki 12 çocuğun gebeliğinde ilaç kullanımının olduğu; bunlardan 4'ünün idrar yolu ya da üst solunum yolu enfeksiyonu sebebi ile antibiyotik tedavisi aldığı, 3'ünün diş ve migren tipi baş ağrısı sebebiyle bir ağrı kesici olan parasetamol (asetaminofen) grubu ilaç aldığı, 2'sinin mide koruyucu ve bulantı için ilaç kullandığı, bir kişinin DM sebebiyle insülin, bir kişinin düşük tehditi sebebiyle hormon tedavisi, bir kişinin preeklamsi sebebiyle antihipertansif tedavi, bir kişinin de bebeğin akciğer

gelişimi için tedavi aldığı öğrenilmiştir. Gebelikte ilaç kullanımının ve yaşanan maternal stresin OSB etyolojisindeki yeri ile ilgili yayınlarla çalışmamızın sonucu uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda doğum ve doğum sonrası dönem ile ilişkili özellikler değerlendirildiğinde; doğum şekli, doğum zamanı, doğum kilosu, doğum sonrası komplikasyon öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sarılık öyküsü açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olmakla birlikte doğum sonrası OSB'li grupta 30 hastadan 13'ünün sarılık öyküsü olduğu, sağlıklı kontrol grubunda ise bu sayısının 3 olduğu saptanmıştır. Çalışmalarda doğum sonrası dönemde OSB'de daha sık sarılık görüldüğü ve doğum sonrası erken dönemde indirekt bilirubininin artması sonucu görülen sarılığın nörotoksik etkiyle OSB'ye neden olabileceği bildirilmiştir¹⁵³. Çalışmamızda sayısal veri olarak sarılığın OSB'de kontrol grubuna göre daha çok olması yazını destekler niteliktedir. OSB riskini arttıran doğum sonrası bir etmenin term dışı gebelikler olduğu, hastaların daha çok postterm ve preterm gebeliklerden doğduğu yazında belirtilirken çalışmamızdaki hastaların çoğu term gebelikler sonucu doğmuş olup her iki grup arasında fark saptanmamıştır¹⁵⁴.

Gelişim dönemleri incelendiğinde; gruplar arasında yürüme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yazınla uyumlu olmakla birlikte OSB grubunda kelime söylemeye başlama zamanı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha geç bulunmuştur.

İdrarda melatonin metaboliti atılım düzeyi ELİSA yöntemi ile tespit edilmektedir. Çalışmalarda melatonin düzeyinin tespiti için idrardaki temel metaboliti ya da serum/plazma düzeyi kullanılmaktadır. Çalışmamızda OSB'li grup ve kontrol grubu arasında 12 saatlik gece idrarında ölçülen 6-OH MS düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmamış olmakla birlikte OSB grubunun gece idrar 6-OH MS düzeylerinin ortalaması 11280 ± 32015.10 (min-mak.: 5070.42-25847.67) ng, kontrol grubunun gece idrar 6-OH MS düzeylerinin ortalaması ise 14650 ± 12038.16 (min-mak.: 2358.98-20899.50) ng olarak bulunmuştur. OSB ile melatonin ilişkisini araştıran, melatonin düzeyinin incelendiği çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Melatonin konsantrasyonunun idrarda incelendiği bir çalışmada, OSB tanılı 10 genç erişkinde idrarda bakılan gündüz melatonin düzeyinin sağlıklı kontrole göre yüksek olduğu, gece bakılan melatonin düzeylerinin sağlıklı kontrol ile benzer olduğu saptanmıştır¹³⁹. Bir başka çalışmada OSB tanılı 49 çocuk ve ergende 12 saatlik gece idrarında melatonin metaboliti atılımının hızı incelenmiş, OSB'li hastaların idrarında 6-OH MS atılım hızının

sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır¹⁰⁷. OSB tanılı genç erişkinlerden oluşan 43 hasta ile yapılan, 6-OH MS düzeyine hem gündüz hem gece idrarında bakılan diğer bir çalışmada hem gündüz hem gece 6-OH MS atılım hızının kontrol grubuna göre düşük olduğu tespit edilmiştir⁹. Melatonin konsantrasyonunun plazmada incelendiği çalışmalardan biri olan OSB tanılı 43 ergen ve genç erişkinin dahil olduğu araştırmada OSB grubunda kontrol grubuna göre daha düşük gündüz melatonin düzeyleri saptanmıştır¹⁵⁵. 10 OSB tanılı genç erişkininin dahil edildiği ve serumda melatonin konsantrasyonlarının incelendiği bir başka çalışmada OSB grubunda melatonin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, gündüz değerlerinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır¹⁵⁶. OSB tanılı 14 çocuğun dahil olduğu bir çalışmada gece serum melatonin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır¹⁵⁷. Çalışmamızda melatonin metaboliti değerlerinin istatistiksel olarak yazındaki bu bilgilerle uyuşmadığı görülmüştür. Ritvo ve arkadaşlarının OSB tanılı gençlerde idrarda gece melatonin metaboliti düzeyini incelediği çalışmada, çalışmamıza benzer bir biçimde OSB ve kontrol grubu arasında fark gözlenmemiştir. Çalışmalarda çoğunlukla OSB grubunda özellikle gece idrarda melatonin metaboliti atılımının/ plazma-serumda melatonin düzeyinin düşük olduğu belirtilse de farklı sonuçların da olduğu görülmekte; mevcut çalışmaların çocuk ve ergenleri kapsayan daha geniş yaş aralığı ve sınırlı sayıda katılımcı ile olduğu, çocuklardan ziyade ergenlerle çalışma yapıldığı dikkat çekmekte, bu nedenle sonuçların genellenebilirliği etkilenmekte, yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda istatistiksel olarak fark bulunmamasının sebeplerinden birinin; hem OSB hem kontrol grubundaki katılımcıların melatonin düzeylerinin en düşük ve en yüksek değerleri arasında farkın fazla olmasına, melatonin düzeylerinin geniş bir aralıkta dağılım göstermesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. OSB grubunda ortalama melatonin düzeyinin **11280±32015.10** (min- mak.: 5070.42-25847.67) ng, kontrol grubunun gece idrar 6-OH MS düzeyleri ortalaması ise **14650±12038.16** (min- mak.: 2358.98-20899.50) ng olduğu, her iki grup için min- mak. değer arasında geniş bir farkın olduğu gözlenmektedir. Çalışmamızda istatistiksel olarak fark bulunmamasının olası diğer sebeplerden birinin 4-10 yaş arası OSB tanılı çocuklardan idrar toplama güçlükleri olabileceği akla gelmektedir. OSB grubunda aileler idrar toplamakta zorluk yaşadıklarını belirtmiş, bu sebeple bazı aileler için getirecekleri numune öncesi evde deneme yapmaları önerilmiştir. OSB ve kontrol grubuna ayrıntılı idrar toplama ile ilgili bilgi verilmesine, olası hataları engellemek için broşür ile bilgilerin desteklenmesine rağmen uygulamada zorluk yaşanabileceği de düşünülmektedir. Gelecekte daha fazla katılımcı ile yapılan ve uygulamadaki hataların önüne geçmek için

plazma/serum düzeyleri ile melatonin düzeyinin ölçüleceği çalışmaların sonuçlarının farklı olabileceği düşünülmektedir.

OSB grubundaki çocukların 6-OH MS düzeyleri ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Melatonin salınımının yaş ile değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Doğumdan sonraki 6- 8. haftalarda melatonin düzeyinin artmaya başladığı, 3-5 yaşa kadar en yüksek seviyeye ulaştığı, ergenlikle beraber erişkin düzeye düştüğü belirtilmektedir⁸¹. Yaşa bağlı değişimlerin olası etkisinin dışlanması için çalışmamıza 4-10 yaş arası çocuk dahil edilmiş olup çalışmamızın sonucu yazınla uyumlu bulunmuştur. OSB ve kontrol grubundaki çocukların 6-OH MS düzeyleri ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Yazında cinsiyetin melatonin salınımı üzerine etkisinin olmadığı belirtilmiştir⁸². Çalışmamızın sonuçları yazınla uyumlu bulunmuştur.

OSB’de melatonin-sirkadiyen ritm ilişkisinin tanımlanması ve melatonin sentez yollarının incelenmesi için çeşitli çalışmalar da yapılmıştır. İnfantların sirkadiyen melatonin ritimlerinin de 3. ay civarı kurulduğu bilinmekte, bu dönemde daha düzenli uyku-uyanıklık döngüsü sağladıkları görülmektedir. Sosyal gülümseme ve göz temasının başlamasının da eş zamanlı olması nedeniyle OSB ve melatonin ilişkisi gündeme gelmiştir. Sağlıklı bireylerde sirkadiyen ritme bağlı olarak melatonin seviyelerinin gündüz azalması, gece artması beklenilmektedir. OSB’de melatonin seviyesindeki değişikliklerin sirkadiyen ritm ile ilişkisinin incelendiği 14 OSB tanılı çocuk ile yapılan bir çalışmada 10 çocukta bu ritmin olmadığı, 4’ünde ters ritmin olduğu gözlenmiş, diğer bazı çalışmalarda da benzer bulgulardan bahsedilmiştir^{157,158}. Mevcut bulguların değişen serotonin nörobiyolojisi ile ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır. Bu ilişki melatonin sentezinin direkt olarak serotonin üzerinden olmasına ve otizmde nöroendokrin çalışmalarda serotoninin periferik ve merkezi anormalliklerinin gösterilmesine bağlanmaktadır¹⁵⁹.

Melatonin sentez yolağındaki düzensizliklerin OSB’de sağlıklı kontrollere göre daha fazla görüldüğü belirtilmektedir¹⁰⁷. Melatonin seviyesindeki düşüklüğün muhtemel sebebi olarak melatonin yolağındaki enzimlerin eksik olması üzerinde de durulmuş, özellikle N-asetil serotoninini melatonine çevirmede görevli NAT ve HIOMT enzimlerine odaklanılmıştır. Çalışmalarda enzimleri kodlayan gende mutasyon olabileceği, gen anormalliklerinin olabileceği belirtilmiştir^{160,161}. HIOMT enzim eksikliğinin tespit edildiği çalışmalar bildirilmiş, HIOMT’daki eksikliğin enzimdeki genetik kusurdan kaynaklanabileceği bazı çalışmalarda

gösterilmiştir¹⁶². Sonuç olarak melatonin sentezinin gerçekleştiği pineal ve ekstrapineal dokuların ortak düzenleyici genetik faktörlerinin tanımlanmasının altta yatan mekanizmaları aydınlatacağı düşünülmüş, pineal bez dışındaki extrapineal dokularla ilgili melatonin çalışmalarının da planlanması önerilmiştir¹⁶³.

OSB'de melatonin çalışmaları dışında OSB'de eşlik eden uyku sorunlarına yönelik melatonin tedavisinin potansiyel etkisini değerlendiren çalışmalar da bildirilmektedir. OSB'de total uyku süresinin azalması, gece uyanmalar ve sabah erkenden uyanma gibi uyku sorunları yaygın görülmektedir. Yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde; OSB tanılı, kronik uyku sorunu olan, 2-11 yaş arası 9 çocukla yapılan bir çalışmada; 1 hafta ve 1 yıl aralığında 2.5-5 mg/g dozunda melatonin tedavisi uygulanmış, çocukların %56'sının total uyku süresinde artma olduğu tespit edilmiştir¹⁶⁴. 6-17 yaş aralığında OSB tanılı ve en az 3 aydır ciddi uyku sorunları tariflenen 15 çocukla yapılan bir çalışmada 14 gün boyunca 3 mg/g melatonin uygulaması ile uykuya dalmanın kolaylaştığı, total uyku süresinin arttığı bildirilmiştir¹⁶⁵. 2-18 yaş arası OSB tanılı 107 çocuk ve ergenin değerlendirildiği bir diğer çalışmada 1.5 yıl boyunca 1-6 mg/g melatonin tedavisi ile uyku sorunlarında %25 tam, %60 kısmi iyileşme tariflenmiştir¹⁶⁶. Bazı çalışmalarda melatoninin hem uyku hem de davranışsal sorunlarda etkili olduğu, aile stresini azalttığı, iletişimde artma, sosyal içe çekilme ve stereotipik davranışlarda azalma olduğu, davranış değerlendirme ölçeklerinde daha iyi puan aldıkları gösterilmiştir¹⁶⁵. Sonuç olarak OSB'deki uyku sorunları ve ilgili problemlerin sorumlusunun melatonin ritmindeki değişimlere bağlanabileceği gündeme gelmiş, OSB'de melatonin- uyku ile ilgili araştırmalar artmış ve klinik pratikte melatonin OSB'de destekleyici tedavilerde kullanılmaya başlanmıştır.

Çalışmamızda tüm hastalara sosyodemografik veri formu uygulanırken çocukların uyku düzenine ilişkin, odanın aydınlanma durumu, ışıktaki mi yoksa karanlıkta mı uyuduğu, gece çiş kaçırma gibi idrar miktarını ve gece melatonin düzeyini etkileyen faktörler de sorgulanmıştır. Uyku hijyeninde zorlukları olan tüm çocuklara öneriler verilmiştir. Çocuk Uyku Alışkanlıkları anketi ile olası uyku sorunları taranmıştır. OSB grubunun Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi puanları ortalaması ile kontrol grubunun ÇUAA puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiş, ortalama uyku puanlarının her iki grupta anlamlı değer olan 41 kesme puanının altında olduğu tespit edilmiştir. OSB tanılı çocuklardan 41 puan ve üzeri alan klinik gruptaki 6-OH MS düzeylerinin 12174.09 ± 42489.26 ng olduğu, 41 puanın altında olan gruptaki 6-OH MS düzeylerinin 9631.37 ± 18082.90 ng olduğu saptanmış, 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. OSB'de uyku sorunları ve melatonin düzeyi arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada OSB'de düşük

melatonin düzeyi tespit edilen grupta uyku sorunlarının gözlenmediği bildirilmiş, uyku sorunları klinik gözlem ile değerlendirilmiştir⁹. OSB tanılı çocuklardaki idrarda melatonin atılımı ile uyku sorunları arasındaki ilişkinin incelendiği bir başka çalışmada uyku sorunları için ayrıntılı değerlendirme PSG, ÇUAA ile yapılmış, PSG NREM evre 1,4 ve ÇUAA toplam puan skorları arasında ilişki gözlenmediği, ÇUAA ölçeğinin alt başlıklarından biri olan gündüz uyuklama hali ile melatonin düzeyi arasında ters ilişki olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada melatonin düzeyleri ile NREM evre 2 ile ters, NREM evre 3 ile pozitif ilişki saptanmıştır¹⁶⁷. Bir çalışmada kanda düşük melatonin seviyeleri ile uyku sorunları arasında paralel bir ilişki olduğu gösterilmiş, uyku sorunları klinik olarak değerlendirilmiştir¹⁵⁹. Çalışmamızda yazın ile uyum gösteren bulgular olmakla birlikte çalışmalarda OSB'de melatonin düzeyleri ve uyku sorunları arası ilişkide farklı sonuçlar bildirilmekte, uyku bozuklukları için klinik değerlendirmenin yanı sıra daha kapsamlı nesnel değerlendirmelerin gerekli olduğu düşünülmekte, daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. OSB'de melatonin düzeyleri ve uyku sorunları arası ilişkide farklı sonuçlar bildirilmekle birlikte OSB'de yaşanan uyku sorunlarında melatonin tedavisinin etkinliğinin gösterilmesi, melatonin belki de eksiklik olmadan da tedavide kullanıldığında bir hipnotik gibi etki ettiğini düşündürtebilir.

Çalışmamızda OSB grubunun Çocukluk Çağı Otizmi Derecelendirme ölçeği puanları değerlendirildiğinde; OSB'nin % 56.7'si hafif- orta, %36.7'si ağır, %6.7'si hastalık sınırında- hastalık yok olarak saptanmıştır. OSB grubunun Klinik Global İzlem Ölçeği puanlarına göre dağılımı ise %6.7'si otizm hastalık sınırında, %30'u hafif, %26.7'si orta, %36.7'si belirgin şiddette bulunmuştur. ÇODÖ ve CGI puanlarının birbiriyle uyumlu olduğu, OSB grubunun çoğunun hafif-orta düzeyde belirti şiddetine sahip olduğu gözlenmiştir. Otizmde klinik grup ve melatonin düzeyi arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada azalan melatonin düzeyleri ile çocuklarda konuşma zorlukları arasında pozitif ilişki gösterilmiştir¹⁵⁶. Torjdmann ve ark. yaptıkları bir çalışmada 49 OSB tanılı hastada 12 saatlik idrarda melatonin metaboliti atılımı ile otizmin klinik şiddeti arasındaki ilişki incelenmiş, ADOS ölçeği ile otizmin klinik şiddeti değerlendirilmiş, gece 12 saatlik 6-OH MS atılımı ile otizmin klinik şiddetini belirleyici olan sözel iletişim ve oyun becerileri arasında negatif korelasyon saptamıştır. OSB tanılı 43 hasta ile yapılan, 6-OH MS düzeyine hem gündüz hem gece idrarında bakılan diğer bir çalışmada otizmin klinik şiddeti ve atılım arası ilişki incelenmiş, ADI-R ile otizmin klinik şiddeti değerlendirilmiş, gece 12 saatlik 6-OH MS atılımı ile otizmin klinik şiddetini belirleyici olan dil becerisi, taklide dayalı oyun becerisi ve tekrarlayan nesne kullanımı arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır⁹. Hu ve ark. yaptığı çalışmada ise NAT geninin

kodlanmasında azalan ekspresyonla ciddi dil zorlukları arasında ilişki saptanmıştır¹⁶⁸. Bir diğer çalışmada OSB şiddeti klinik gözleme dayalı hafif-orta-ağır olarak sınıflandırılmış, orta-ağır olan grupta hafif olan gruba göre daha düşük melatonin düzeyleri olduğu belirtilmiş, klinik tablo ağıra doğru gittikçe melatonin düzeylerinin etkilendiği öne sürülmüştür¹⁵⁹. Çalışmamızda ÇODÖ ve CGI klinik şiddet alt ölçek puanları ve 6-OH MS arasında ilişki saptanmamış olması, idrar 6-OH MS düzeylerinin hastalığın şiddetinden çok varlığıyla ilişkili olduğunu düşündürmekle birlikte çalışmamızdaki katılımcı sayısının az olması sebebiyle verilerin doğrulanması gerekmektedir. Çalışmamızda toplam katılımcı sayısının az olmasına bağlı OSB klinik şiddet gruplarının daha çok hafif-orta gruptan oluşması, tüm alt grupların eşit sayıda olmaması nedeniyle, daha büyük örnekleme ağır düzeyde belirtilerin olduğu gruba, sınır-hafif düzeyde belirtilerin olduğu grubun ön planda karşılaştırılarak OSB'de klinik tablo ağıra doğru gittikçe melatonin düzeylerinin etkilendiği' hipotezinin çalışmalarla araştırılması gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1 Sonuç

OSB etyolojisini araştırmak amacıyla pek çok teori öne sürölmüş olup; bunlar arasında nörokimyasal maddelere önemli yer verilmiştir. Birçok psikiyatrik bozuklukta sağlıklı bireylere göre melatonin düzeylerinde farklılıklar bildirilmekte, OSB’de son yıllarda serotonin ve melatonin gibi önemli nöroendokrin maddeler hem etyolojik etmenleri belirlemek hem de tedavi süreci için araştırılmaktadır. Bu nedenle etyolojide ve tedavide önemli olabileceği düşünölen melatonin metaboliti düzeyi/melatonin düzeyi OSB ve sağlıklı kontrollerde araştırılmıştır. Çalışmamız bilindiği kadarıyla, OSB tanılı olgularda gece 12 saatlik idrarda 6-OH MS düzeylerinin araştırıldığı Türkiye’deki ilk çalışma olup; OSB tanılı gençlerde melatonin metaboliti atılımına bakılan önceki bazı çalışmalarla uyumlu olduğu görölmüş, çalışmamızda her iki grupta da melatonin metaboliti değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış, OSB’nin klinik şiddeti ile idrarda melatonin metaboliti arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

6.2.Kısıtlılıklar

Hasta ve kontrol grubunun sayıca az olması, çalışmaya dahil edilme ölçütlerine uygun olup, çalışmaya katılmayı kabul eden bireyleri bulma güçlüğü ve OSB tanılı küçük çocuklarda 12 saatlik idrar toplamanın zorlukları bu çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Toplam katılımcı sayısının az olmasına bağlı OSB klinik şiddet gruplarının daha çok hafif-orta gruptan oluşması, tüm alt grupların eşit sayıda olmaması melatonin atılım düzeyi ve klinik şiddet arası ilişkinin incelenmesinde diğer bir kısıtlılıktır. Sağlıklı çocuk izlem birimine başvuranlar arasından hedef kontrol grubu sayısına ulaşılamadığı için hastane personelinden kontrol grubunun tamamlanması ve bu sebeple kontrol ve OSB grubunun cinsiyet açısından eşleştirilememesi diğer kısıtlılıklardır.

6.3.Öneriler

OSB gibi etyolojisi karmaşık ve çok etkenli bir hastalığın sebebinin tek bir nedene bağlanamayacağı açıktır. Nörokimyasal maddelerin OSB ile ilişkisi hala çok iyi anlaşılmış değildir. Bu alandaki her hipotez araştırılmaya değer olup farklı alanlardaki etyolojik çalışmalara da ihtiyaç vardır. Gelecekte yapılacak çalışmaların daha büyük örnekleme, OSB tanılı çocukların zorlukları göz önüne alınarak numune seçiminin yapıldığı, idrarda/plazma-serumda melatonin düzeylerinin incelendiği çalışmalarla bulguların doğrulanmasının gerekli olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda kontrol grubunun tamamlanmasında yaşanan zorluklar sebebiyle gelecek çalışmalarda polikliniğe gelen OSB tanısı olmayan hastaların sağlıklı kardeşlerinden kontrol grubu oluşturulması önerilmektedir.

6.4 Güçlü Yanlar

Çalışmamıza prepubertal 4-10 yaş arası çocukların dahil edilmesi, melatonin düzeylerini etkileyebildiği için DEHB, duygudurum bozukluğu, enürezis, epilepsi eş tanısı ve NSAI, SSRI, SNRI, nöroleptik, kalsiyum kanal blokeri, benzodiazepin, steroid kullanımı olan olguların çalışmaya dahil edilmemesi, uyku ile ilgili davranışsal sorunları tespit etmek için görüşmenin yanı sıra ölçek kullanılması ve uyku hijyeni önerileriyle desteklenmesi araştırmamızın gücünü arttırmaktadır.

7. ÖZET

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUKLARDA 12 SAATLİK GECE İDRARINDA MELATONİN METABOLİTİ DÜZEYİNİN İNCELENMESİ VE OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNUN KLİNİK BULGULARI İLE MELATONİN METABOLİTİ ATILIMI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Giriş ve Amaç: Otizm spektrum bozukluğu'nun (OSB) etyolojisinde son yıllarda nörokimyasal alanda çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmada OSB etyolojisinde rolü olabileceği düşünülen melatonin düzeyinin OSB tanılı çocuklarda gece idrarında incelenmesi, OSB'nin klinik şiddeti ve melatonin metaboliti olan 6-hidroksimelatonin sülfat (6-OH MS) atılımı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca OSB'de eşlik eden uyku bozukluklarında melatonin eksikliğini araştırmak için OSB'li grupta uyku sorunları olan bireylerle olmayanlar karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: KOÜ Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı polikliniğinde OSB tanısı ile izlenen 4-10 yaş aralığında 30 çocuk ve 20 sağlıklı çocuk alınmıştır. İki grup arasında 12 saatlik gece idrarında ölçülen melatonin metaboliti düzeyleri karşılaştırılmış, OSB'nin klinik şiddetini belirlemek için Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) ve Klinik Global İzlem Ölçeği (KGI) uygulanmış, mevcut uyku sorunlarını taramak amacıyla öznel değerlendirme ve Çocuklar İçin Uyku Anketi (ÇUAA) kullanılmıştır.

Bulgular: Tüm katılımcıların 12 saatlik gece idrarında 6-OH MS düzeylerine bakılmış, ölçülen 6-OH MS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. OSB grubunun gece idrar 6-OH MS düzeylerinin ortalaması 11280 ± 32015.10 ng, kontrol grubunun gece idrar 6-OH MS düzeylerinin ortalaması ise 14650 ± 12038.16 ng olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ÇODÖ ve KGI klinik şiddet alt ölçek puanları ve 6-OH MS arasındaki ilişki değerlendirilmiş, gruplar arasında melatonin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılığı tespit edilmemiştir. Her iki grupta ÇUAA ortalama uyku puanlarının anlamlı değer 41 kesme puanının altında olduğu gözlenmiştir. Uyku bozuklukları açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Sonuç: Çalışmamız bu alanda az sayıdaki çalışmalardan biri olup; her iki grupta melatonin metaboliti değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış, OSB'nin klinik şiddeti ve idrarda melatonin metaboliti arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

Anahtar Sözcükler: Otizm spektrum bozuklukları, melatonin, 6-hidroksimelatonin sülfat

8. ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF MELATONIN METABOLITE LEVEL IN 12 HOUR NIGHT URINE IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS AND THE RELATION BETWEEN CLINICAL FINDINGS OF AUTISM SPECTRUM DISORDER AND MELATONIN METABOLITE EXCRETION

Introduction and Objective: In the last years, neurochemical field has been undergoing etiological studies. In this study, it was aimed to investigate melatonin level which is thought to play a role in ASD etiology in night urine of children with ASD, the relationship between clinical severity of ASD and 6-hydroxymelatonin sulphate (6-OH MS) excretion of melatonin metabolite. In addition, in order to investigate the deficiency of melatonin in the sleep disorders associated with ASD, the melatonin metabolite levels in the ASD group were compared with those without sleep problems.

Material and Method: A total of 30 children who were 4- to 10-year-old and diagnosed with ASD in the Department of Child and Adolescent Psychiatry Department of the KOU Faculty of Medicine and 20 healthy children were included. The Childhood Autism Rating Scale (CARS) and the Clinical Global Monitoring Scale (CGI) were applied to determine the clinical severity of ASD and the subjective assessment was performed to determine the current sleep problems. Besides, Children Sleeping Habits Questionnaire (CSHQ) was used.

Findings: 6-OH MS levels were measured in 12-hour night urine of all participants and mean 6-OH MS levels of the ASD group was 11280 ± 32015.10 ng and 6-OH MS levels of the control group was 14650 ± 12038.16 ng, while no significant difference was found between the measured 6-OH MS levels. In our study, the relationship between CARS and CGI clinical severity subscale scores and 6-OH MS was assessed, and no statistically significant difference in melatonin levels among the groups was determined. In both groups, it was observed that the mean sleep scores of both groups in the CSHQ were below the cut-off point of 41. No statistically significant difference was observed between the two groups in terms of sleep disturbances.

Conclusion: Our study is one of the few studies in which 6-OH MS levels of children with ASD diagnosis were investigated at 12 hours urine in the night. In our study, there was no statistically significant difference between the melatonin metabolite values in both groups. There was no correlation between clinical severity of ASD and melatonin metabolite in urine.

Key Words: Autism spectrum disorders, melatonin, 6-hydroxymelatonin sulfate

9.EKLER

OTİZM TANILI ÇOCUKLAR İÇİN KATILIMCI BİLGİLENDİRME VE AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Araştırmanın Adı: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Bölümü'nde takip edilen Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanılı 4-10 yaş arası çocuklarda 12 saatlik gece idrarındaki melatonin metaboliti düzeyinin incelenmesi, OSB'nin klinik bulguları ve melatonin metaboliti atılımı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve benzer yaş aralığında sağlıklı çocuklardaki idrar örnekleri ile karşılaştırılması.

Araştırmanın Amacı: Otizm ve otizm spektrum bozukluklarının henüz tam sebepleri bilinmemekle birlikte pek çok faktörün rolü olabileceği, beynin gelişiminin erken evrelerinde görülen değişime bağlı “bir beyin hastalığı” olduğu artık bilinmektedir. Günümüzde son 15 yıldır çocuk ruh sağlığı alanında melatonin ilgi ile araştırılmakta ve psikiyatri alanında yapılan son çalışmalarda melatonin ile ilgili tedavi çalışmalarının olumlu etkileri görülmektedir. Bu nedenle otizmin sebeplerini aydınlatmaya yönelik Türkiye’de çocuklarda melatonin eksikliğini araştıran bir çalışma yapılmadığı, yurt dışında yapılan çalışmaların az sayıda olmasına rağmen pozitif sonuçlar alındığı görülmüştür. İdrarda melatonin metaboliti düzeyi ve OSB şiddeti arası ilişkilerin sınırlı sayıda çalışmada incelendiği bilinmektedir. Bu çalışma Türkiye’de yapılacak ilk çalışma olacaktır.

Yapılacak İşlemler: Eğer çocuğunuzun bu çalışmaya katılmasını kabul ederseniz; size verilen idrar kabında bir gecede biriktirdiği idrar örnekleri sizden alınacak ve laboratuvarımızda uygun şartlarda saklanıp çalışılacak. Sizin ise çocuğunuzun uyku davranışlarını değerlendirmek için hazırlanan ölçeği uygun şekilde doldurmanız, bize getirmeniz gerekecektir. Kliniğimizde aileler için hazırlanan sosyodemografik bilgi formu ve otizmi derecelendirme ölçeği tarafımızca size form ve ölçekteki soruların yöneltilmesi ile yapılacaktır. Bu çalışmanın size ve çocuğunuza bir zararı yoktur.

Gizlilik: Bu çalışmada çocuğunuzla ve sizinle ilgili özel bilgiler saklı tutulacaktır. Çalışma bittiğinde elde edilen sonuçlar sadece eğitimsel ve bilimsel amaçla kullanılacaktır.

Faydalar: Sizin doldurduğunuz ve bizim uyguladığımız ölçeklere ve çocuğunuzun idrarındaki melatonin düzeyine göre OSB nedenlerini aydınlatmaya ve tedavi seçeneklerini geliştirmeye yönelik ileri araştırmalar için öncül olması sağlanabilecektir.

Gönüllü Katılım ve Seçenekler: Araştırmaya katılım kesinlikle gönüllülüğe bağlıdır. Bu araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahiptir.

Masraflar: Bu çalışmada sizden ve kurumunuzdan hiçbir ücret talep edilmeyecektir.

Zararlar: Bu çalışmanın çocuğunuza ve size ek bir zarar oluşturması söz konusu değildir.

Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi? Araştırma sonucunda katılımcılara bilgi verilecektir.

Araştırma sonuçlarına ne olacak? Araştırmadan elde edilen bilgiler ulusal veya uluslararası bilimsel dergilerde yayımlanacaktır.

Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.

Çalışma hakkında sorularınız ya da rahatsızlığımız olursa sorumlu kişileri arayabilirsiniz.

Arş. Gör. Dr. Duygu Karagöz KOÜ Tıp Fakóltesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD. 0262 303 87 02

Prof. Dr. Özlem Yıldız Gündoğdu KOÜ Tıp Fakóltesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD. 0262 303 87 02

şikâyetlerinizi Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kuruluna iletebilirsiniz (Telefon No: 0262 303 71 64).

| Araştırmanın Adı: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Bölümü'nde takip edilen OSB tanılı 4-10 yaş arası çocuklarda 12 saatlik gece idrarındaki melatonin metaboliti düzeyinin incelenmesi, OSB'nin klinik bulguları ve melatonin metaboliti atılımı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve benzer yaş aralığında sağlıklı çocuklardaki idrar örnekleri ile karşılaştırılması. | Evet | Hayır |
|--|------|-------|
| Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu? | | |
| Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı? | | |
| Herhangi bir zamanda herhangi bir neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı? | | |
| Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz? | | |

Araştırmaya katılan Çocuğun Adı, Soyadı:

Ebeveynin Adı, Soyadı:

İmzası:

Tarih:

SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İÇİN KATILIMCI BİLGİLENDİRME VE AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Araştırmanın Adı: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Bölümü'nde takip edilen Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanılı 4-10 yaş arası çocuklarda 12 saatlik gece idrarındaki melatonin metaboliti düzeyinin incelenmesi, OSB'nin klinik bulguları ve melatonin metaboliti atılımı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve benzer yaş aralığında sağlıklı çocuklardaki idrar örnekleri ile karşılaştırılması.

Araştırmanın Amacı: Otizm ve otizm spektrum bozukluklarının henüz tam sebepleri bilinmemekle birlikte pek çok faktörün rolü olabileceği, beynin gelişiminin erken evrelerinde görülen değişime bağlı “bir beyin hastalığı” olduğu artık bilinmektedir. Günümüzde son 15 yıldır çocuk ruh sağlığı alanında melatonin ilgi ile araştırılmakta ve psikiyatri alanında yapılan son çalışmalarda melatonin ile ilgili tedavi çalışmalarının olumlu etkileri görülmektedir. Bu nedenle otizmin sebeplerini aydınlatmaya yönelik Türkiye’de çocuklarda melatonin eksikliğini araştıran bir çalışma yapılmadığı, yurt dışında yapılan çalışmaların az sayıda olmasına rağmen pozitif sonuçlar alındığı görülmüştür. İdrarda melatonin metaboliti düzeyi ve OSB şiddeti arası ilişkilerin sınırlı sayıda çalışmada incelendiği bilinmektedir. Bu çalışma Türkiye’de yapılacak ilk çalışma olacaktır.

Yapılacak İşlemler: Eğer çocuğunuzun bu çalışmaya katılmasını kabul ederseniz; size verilen idrar kabında bir gecede biriktirdiği idrar örnekleri sizden alınacak ve laboratuvarımızda uygun şartlarda saklanıp çalışılacak. Sizin ise çocuğunuzun uyku davranışlarını değerlendirmek için hazırlanan ölçeği uygun şekilde doldurmanız, bize getirmeniz gerekecektir. Kliniğimizde aileler için hazırlanan sosyodemografik bilgi formu tarafımızca size soruların yöneltmesi ile yapılacaktır. Bu çalışmanın size ve çocuğunuza bir zararı yoktur.

Gizlilik: Bu çalışmada çocuğunuzla ve sizinle ilgili özel bilgiler saklı tutulacaktır. Çalışma bittiğinde elde edilen sonuçlar sadece eğitimsel ve bilimsel amaçla kullanılacaktır.

Faydalar: Sizin doldurduğunuz ve bizim uyguladığımız ölçeklere ve çocuğunuzun idrarındaki melatonin düzeyine göre OSB nedenlerini aydınlatmaya ve tedavi seçeneklerini geliştirmeye yönelik ileri araştırmalar için öncül olması sağlanabilecektir.

Gönüllü Katılım ve Seçenekler: Araştırmaya katılım kesinlikle gönüllülüğe bağlıdır. Bu araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahiptir.

Masraflar: Bu çalışmada sizden ve kurumunuzdan hiçbir ücret talep edilmeyecektir.

Zararlar: Bu çalışmanın çocuğunuza ve size ek bir zarar oluşturması söz konusu değildir.

Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi? Araştırma sonucunda katılımcılara bilgi verilecektir.

Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.

Çalışma hakkında sorularınız ya da rahatsızlığınız olursa sorumlu kişileri arayabilirsiniz.

Arş. Gör. Dr. Duygu Karagöz KOÜ Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
AD. 0262 303 87 02

Prof. Dr. Özlem Yıldız Gündoğdu KOÜ Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve
Hastalıkları AD. 0262 303 87 02

**Şikâyetlerinizi Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kuruluna iletebilirsiniz
(Telefon No: 0262 303 71 64).**

| Araştırmanın Adı: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Bölümü'nde takip edilen OSB tanılı 4-10 yaş arası çocuklarda 12 saatlik gece idrarındaki melatonin metaboliti düzeyinin incelenmesi, OSB'nin klinik bulguları ve melatonin metaboliti atılımı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve benzer yaş aralığında sağlıklı çocuklardaki idrar örnekleri ile karşılaştırılması. | Evet | Hayır |
|--|------|-------|
| Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu? | | |
| Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı? | | |
| Herhangi bir zamanda herhangi bir neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı? | | |
| Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyorsunuz mu? | | |

Araştırmaya katılan Çocuğun Adı, Soyadı:

Ebeveynin Adı, Soyadı:

İmzası:

Tarih:

SOSYODEMOGRAFİK BİLGİ FORMU

Hastanın Adı- Soyadı:

Görüşme Tarihi:

Doğum tarihi:

Telefon no:

Yaşı:

Adres:

Öğrenim durumu:

1. İlköğretime devam ediyor
2. Kreş/Anaokuluna devam ediyor
3. Okula gitmiyor
4. Özel eğitim: 1. Evet 2. Hayır

Anne yaşı:

Baba yaşı:

Annenin eğitim düzeyi: 1.var 2.yok

Babanın eğitim düzeyi: 1.var 2.yok

1.İlkokul

1.İlkokul

2.Ortaokul

2.Ortaokul

3.Lise

3.Lise

4.Yüksek okul/ üniversite

4.Yüksek okul/üniversite

Meslek:

Meslek:

1.Çalışıyor

1.Çalışıyor

2.Ev hanımı

2.Çalışmıyor

3.Emekli

3.Emekli

Anne babanın evlilik durumu:

1.Evli

2.Boşanmışlar

3. Anne ya da babadan biri / her ikisi ölmüş

Akraba evliliği: var() yok()

Kardeşler:

Kardeşlerde fiziksel ve ruhsal hastalık öyküsü: 1. Var 2. Yok

Ailede fiziksel ve ruhsal hastalık öyküsü: 1. Var 2. Yok

Ailede otizm tanısı: 1. Var 2. Yok

Aylık gelir düzeyi: 1. Alt 2. Orta 3. Üst

Gebelik:

Düşük tehditi: 1. Var 2. Yok

Sigara kullanımı: 1. Var 2. Yok

Alkol kullanımı: 1. Var 2. Yok

Madde kullanımı: 1. Var 2. Yok

Çay/Kahve kullanımı: 1. Var 2. Yok

İlaç kullanımı: 1. Var 2. Yok

Enfeksiyon: 1. Var 2. Yok

X-ray: 1. Var 2. Yok

Travma: 1. Var 2. Yok

Operasyon: 1. Var 2. Yok

Psikososyal stres : 1. Var 2. Yok

Doğum

1. NSVY 2. C/S ile 3. Forceps/ Vakum ile

1. Term 2. Premature 3. Postmatüre

Komplikasyon: 1. Var 2. Yok

Doğum sonrası:

Hemen ağlamama: 1. Var 2. Yok

Morarma: 1. Var 2. Yok

Mekonyum aspirasyonu: 1. Var 2. Yok

Sarılık: 1. Var 2. Yok

Kordon dolanması: 1. Var 2. Yok

Kan uyuşmazlığı: 1. Var 2. Yok

Kan transfüzyonu: 1. Var 2. Yok

Havale öyküsü: 1. Var 2. Yok (Febril- Afebril)

Epileptik ilaç kullanımı: 1.Var 2.Yok

Operasyon: 1. Var 2. Yok

Travma: 1. Var 2. Yok

Aşılar: 1. Var 2. Yok

Geçirilmiş tıbbi hastalık: 1. Var 2. Yok

Gelişim basamakları: Yürüme: Kelime: Cümle:

Tuvalet eğitimi: 1. Var 2. Yok

Var olan fiziksel, nörolojik hastalık ve ilaç kullanımı:

Psikiyatrik ilaç kullanımı: 1. Var 2. Yok

Uyku düzeni:

Odanın aydınlanma durumu:

Işıқта mı uyur / Karanlıkta mı uyur:

Uykuda çiş kaçırmama: 1.Var 2.Yok

İlk belirtilerin fark edilme yaşı:

ÇOCUKLUK OTİZMi DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ-ÇODÖ

I-İNSANLARLA İLİŞKİ

1 İnsanlarla ilişki kurmada bir anormallik ya da zorluk belirtisi yok: Çocuğun davranışı yaşına uygundur. Bir şey yapılması istendiğinde utangaçlık, mızımlık ya da rahatsızlık belirtileri gözlenebilir, ancak bunlar atipik derecede değildir.

1.5

2 Hafif derecede anormal ilişki: Çocuk yetişkinin gözüne bakmaktan kaçınabilir, yetişkinden kaçınabilir ya da etkileşime zorlandığı zaman huysuzlanabilir, çok utangaç olabilir, yetişkine tipik tepkiler vermeyebilir ya da yaşlılarından biraz daha fazla anne-babaya yapışabilir.

2.5

3 Orta derecede anormal ilişki: Çocuk zaman zaman çevreden kopmuş gibi gözükür. Çocuğun dikkatini çekebilmek için zaman zaman ısrarlı ve zorlayıcı girişimler gerekir. Çok az ilişki çocuk tarafından başlatılır.

3.5

4 Ağır derecede anormal ilişki: Çocuk sürekli bir şekilde çevreden kopuktur ya da yetişkinin ne yaptığının farkında değildir. Hemen hemen hiçbir zaman yetişkine tepki vermez ya da yetişkinle ilişki başlatmaz. Çocuğun dikkatini çekmek için ancak çok ısrarlı girişimlerin bir etkisi olabilir.

GÖZLEMLER:

II-TAKLİT

1 Uygun taklit: Çocuk beceri düzeyine uygun ses, kelime ve hareketleri taklit edebilir.

1.5

2 Hafif derecede anormal taklit: Çocuk çoğu zaman el çırpma, tek ses çıkarma gibi basit davranışları taklit eder; bazen sadece zorlandıktan sonra ya da gecikmeli olarak taklit eder.

2.5

3 Orta derecede anormal taklit: Çocuk ancak ara sıra taklit eder ve bu, yetişkinin yoğun yardım ve ısrarını gerektirir; taklit çoğunlukla gecikmeli olarak ortaya çıkar.

3.5

4 Ağır derecede anormal taklit: Çocuk, yetişkinin ısrar ve yardımına rağmen sesleri, kelimeleri, hareketleri çok seyrek taklit eder ya da hiç etmez.

GÖZLEMLER:

III- DUYGUSAL TEPKİLER

1 Yaş ve duruma uygun duygusal tepkiler: Çocuk duygusal tepkilerini, uygun tarz ve derecede yüz ifadesi, duruş ve davranış değişikliği ile gösterir.

1.5

2 Hafif derecede anormal duygusal tepkiler: Ara sıra çocuk, kısmen uygun olmayan tarz ve derecede duygusal tepkiler gösterir. Tepkiler bazen, tepkileri çevreleyen nesnelere ve olaylarla ilişkili değildir.

2.5

3 Orta derecede anormal duygusal tepkiler: Çocuk belirgin olarak uygun olmayan tarz ve derecede duygusal tepkiler gösterir. Tepkiler azalmış ya da abartılı ya da durumla bağlantısız olabilir; duygu uyandıran belirgin olaylar ve nesnelere olmasa bile 'grimas', gülme ya da kaskatı kesilme görülebilir.

3.5

4 Ağır derecede anormal duygusal tepkiler: Tepkiler nadiren duruma uygundur; çocuk belirli bir duygu durumunda iken bu durumu değiştirmek çok zordur. Buna karşın hiçbir şey değişmediği halde aşırı duygu değişiklikleri gösterebilir.

GÖZLEMLER:

IV-BEDENİN KULLANIMI

1 Bedenin yaşa uygun kullanımı: Çocuk normal yaşlıları ile aynı rahatlık, çeviklik ve koordinasyonla hareket eder.

1.5

2 Bedenin hafif derecede anormal kullanımı: Hantallık, yineleyici hareketler, koordinasyon zayıflığı gibi küçük, kendine özgü tuhaflıklar olabilir ya da seyrek olarak alışılmadık beden hareketlerine rastlanabilir.

2.5

3 Bedenin orta derecede anormal kullanımı: Bu yaştaki bir çocuk için alışılmadık ya da belirgin derecede garip olan parmak hareketleri, tuhaf parmak ve vücut duruşu, bedenin bir parçasına takılıp kalma ya da çimdikleme, kendine yönelik saldırganlık, sallanma, dönme, parmak oynatma, ayak uçlarında yürüme gibi davranışlar görülebilir.

3.5

4 Bedenin ağır derecede anormal kullanımı: Yukarıda sıralanan hareketlerin sık ya da yoğun görülmesi, bedenin ağır derecede anormal kullanımının belirtileridir. Bu davranışlar, bunları engelleme ya da çocuğu başka etkinlikler içine sokma girişimlerine karşın ısrarlı bir devamlılık gösterebilir.

GÖZLEMLER:

V-NESNE KULLANIMI

1 Oyuncak ve diğer nesnelere uygun ilgi ve kullanım: Çocuk, kendi beceri düzeyine uygun oyuncaklar ve diğer nesnelere normal ilgi gösterir ve bu oyuncakları normal şekilde kullanır.

1.5

2 Oyuncak ve diğer nesnelere hafif derecede uygun olmayan ilgi ve kullanım: Çocuk bir oyuncuğa atipik bir ilgi gösterebilir ya da onunla uygun olmayan bebeksi biçimde oynar.

2.5

3 Oyuncak ve diğer nesnelere orta derecede uygun olmayan ilgi ve kullanım: Çocuk oyuncaklara ve diğer nesnelere çok az ilgi gösterebilir ya da bir oyuncak ya da nesneyi tuhaf bir şekilde kullanmaya kendini kaptırılmış olabilir. Oyuncuğun önemsiz bir parçasına odaklanabilir, nesnenin yansıttığı ışıktan çok hoşlanabilir. Yineleyici bir biçimde oyuncuğun bazı kısımlarını hareket ettirebilir ya da yalnızca bir nesne ile yoğun bir şekilde oynar.

3.5

4 Oyuncak ve diğer nesnelere ağır derecede uygun olmayan ilgi ve kullanım: Çocuk yukardaki davranışları daha sık ve yoğun olarak gösterebilir. Bu uygun olmayan etkinliklere kendini kaptırdığında, çocuğun dikkatini bir başka tarafa çekmek zordur. **GÖZLEMLER:**

VI-DEĞİŞİKLİĞE UYUM

1 Değişikliğe yaşa uygun uyum: Çocuk alıştığı düzendeki değişiklikleri fark edebilir ya da bunları belirtebilir ise de yersiz rahatsızlık göstermeden bu değişiklikleri kabul eder.

1.5

2 Değişikliğe hafif derecede anormal uyum: Yetişkin yapılan etkinliği değiştirmeye kalktığı zaman çocuk aynı etkinliğe ya da aynı araç gereci kullanmaya devam eder.

2.5

3 Değişikliğe orta derecede anormal uyum: Çocuk alıştığı düzendeki değişikliklere etkin olarak direnir, eski etkinliğe devam etmeye çalışır, dikkatini başka tarafa çekmek çok zordur. Düzen değiştirildiği zaman mutsuz ve öfkeli olabilir.

3.5

4 Değişikliğe ağır derecede anormal uyum: Çocuk değişikliğe ağır tepkiler verir. Eğer değişikliğe zorlanırsa çok fazla kızabilir ya da işbirliği yapmaz ve öfke nöbetleriyle tepki verebilir.

GÖZLEMLER:

VII-GÖRSEL TEPKİ

1 Yaşa uygun görsel tepki: Çocuğun görsel davranışları normaldir ve yaşına uygundur. Görme, yeni bir nesneyi keşfetmek için diğer duyuyla birlikte kullanılır.

1.5

2 Hafif derecede anormal görsel tepki: Çocuğa zaman zaman nesnelere bakması hatırlatılmalıdır. Arkadaşları yerine ışığa ya da aynaya bakmakla daha çok ilgilenilir, ara sıra boşluğa gözünü dikip bakabilir ya da insanların gözlerine bakmaktan kaçınabilir.

2.5

3 Orta derecede anormal görsel tepki: Çocuğa sık sık yaptığına bakması hatırlatılmalıdır. Boşluğa gözünü dikip bakabilir, insanların gözlerine bakmaktan kaçınabilir, nesnelere alışılmadık bir açıdan bakabilir, nesnelere gözlerine çok yakın tutabilir.

3.5

4 Ağır derecede anormal görsel tepki: Çocuk ısrarlı bir şekilde insanlara ya da belirli nesnelere bakmaktan kaçınır ve yukarıda tanımlanan diğer görsel tepkilerin aşırı biçimlerini sergiler.

GÖZLEMLER:

VIII-DİNLEME TEPKİSİ

1 Yaşa uygun dinleme tepkisi: Çocuğun dinleme davranışı normal ve yaşına uygundur. Dinleme diğer duyuyla birlikte kullanılır.

1.5

2 Hafif derecede anormal dinleme tepkisi: Belirli seslere karşı tepkisizlik gösterebilir ya da hafif derecede fazla tepki verebilir. Seslere tepkiler gecikebilir, çocuğun dikkatini çekebilmek için sesin tekrar edilmesi gerekebilir. Çocuğun dikkati yabancı seslerle dağılabilir.

2.5

3 Orta derecede anormal dinleme tepkisi: Çocuğun seslere tepkileri değişkenlik gösterir, ilk birkaç defa duymazlıktan gelebilir, bazı günlük sesleri işittiği zaman ürkebilir ya da kulaklarını kapatabilir.

3.5

4 Ağır derecede anormal dinleme tepkisi: Çocuk sesin türünden bağımsız olarak seslere karşı aşırı derecede tepkisel ya da tepkisiz davranabilir.

GÖZLEMLER:

IX.TATMA, KOKLAMA, DOKUNMA TEPKİSİ VE KULLANIMI

1 Tatma, koklama ve dokunmaya normal tepki ve kullanım: Çocuk yeni nesnelere yaşına uygun şekilde, genellikle bakarak ve hissederek keşfeder. Tatma ve koklama duyularını gerektiğinde kullanabilir. Küçük, can yakıcı durumlar karşısında çocuk rahatsızlığını belirtir, ancak aşırı tepki göstermez.

1.5

2 Tatma, koklama ve dokunmaya hafif derecede anormal tepki ve kullanım: Çocuk nesnelere ısrarlı bir şekilde ağzına koyabilir, yenmeyen nesnelere koklayabilir, tadabilir, normal çocukların rahatsızlık ifade ettikleri orta şiddetli ağrıları fark etmiyor gibi davranabilir ya da aşırı tepki verebilir.

2.5

3 Tatma, koklama ve dokunmaya orta derecede anormal tepki ve kullanım: Çocuk insanlara ya da nesnelere dokunma, koklama ve tatmaya yönelik orta derecede bir eğilim gösterebilir, çok az ya da çok fazla tepki verebilir.

3.5

4 Tatma, koklama ve dokunmaya ağır derecede anormal tepki ve kullanım: Çocuk normal kullanım ve keşfetme yerine, sadece duyumsama amacıyla nesnelere koklar, tadar ya da onlara dokunur. Çocuk ağrıyı tümüyle algılamaz görünür ya da hafif derecede rahatsızlık veren durumlarda çok aşırı tepki verir.

GÖZLEMLER:

X- KORKU YA DA SINIRLILIK

1 Normal korku ya da sinirlilik: Çocuğun davranışları hem yaşına hem duruma uygundur.

1.5

2 Hafif derecede anormal korku ya da sinirlilik: Çocuk, aynı yaş ve benzer durumdaki çocuğun tepkileriyle karşılaştırıldığında, ara sıra çok az ya da çok fazla korku ve sinirlilik gösterir.

2.5

3 Orta derecede anormal korku ya da sinirlilik: Çocuk, benzer durumdaki daha küçük bir çocuk için bile tipik olandan biraz daha az ya da biraz daha fazla korku gösterir.

3.5

4 Ağır derecede anormal korku ya da sinirlilik: Zararsız olaylar ve nesnelere ilişkin yineleyici deneylerden sonra bile korku sürer. Çocuğu sakinleştirmek ya da rahatlatmak çok zordur. Buna karşın, çocuk aynı yaştaki diğer çocukların kaçındığı tehlikelere karşı uygun davranışı göstermekte başarısızdır.

GÖZLEMLER:

XI-SÖZEL İLETİŞİM

1 Yaşa ve duruma uygun sözel iletişim

1.5

2 Hafif derecede anormal sözel iletişim: Konuşma genel olarak gerilik gösterir. Konuşmanın çoğu anlamlıdır, ancak ekolali ve kişi zamirlerinin ters kullanımı görülebilir.

2.5

3 Orta derecede anormal sözel iletişim: Konuşma olmayabilir. Konuşma olsa da sözel iletişim, anlamlı konuşma ile jargon, ekolali, zamir değiştirme gibi kendine özgü konuşma karışımından oluşabilir. Anlamlı konuşmada yoğun soru sorma ve belirli konular üzerinde ısrarla durma gibi özellikler görülebilir.

3.5

4 Ağır derecede anormal sözel iletişim: Anlamlı konuşma kullanılmaz. Çocuk bebeksi sesler, tuhaf ya da hayvan seslerine benzer konuşmaya yakın karmaşık sesler çıkarabilir ya da tanıdık kelimeler ve cümlelerin tuhaf kullanımı görülebilir.

GÖZLEMLER:

XII- SÖZEL OLMAYAN İLETİŞİM

1 Sözel olmayan iletişimin yaşa ve duruma uygun normal kullanımı

1.5

2 Sözel olmayan iletişimin hafif derecede anormal kullanımı: Sözel olmayan iletişimin olgunlaşmamış kullanımı; yaşlılarının istediklerini daha belirgin işaret ettikleri ya da gösterdikleri durumlarda çocuk belirsizce işaret edebilir ya da istediğine uzanabilir.

2.5

3 Sözel olmayan iletişimin orta derecede anormal kullanımı: Çocuk genellikle isteklerini ya da gereksinimlerini sözel olmayan şekilde ifade edemez ve diğerlerinin sözel olmayan iletişimi anlayamaz.

3.5

4 Sözel olmayan iletişimin ağır derecede anormal kullanımı: Çocuk sadece belirgin bir anlamı olmayan garip ya da özel jestler kullanır ve diğerlerinin yüz ifadelerinin ya da jestlerinin farkında değildir.

GÖZLEMLER:

XIII-ETKİNLİK DÜZEYİ

1 Yaşa ve koşullara uygun normal etkinlik düzeyi: Çocuk benzer koşuldaki normal bir yaşından ne daha fazla ne daha az hareketlidir.

1.5

2 Hafif derecede anormal etkinlik düzeyi: Çocuk hafif derecede huzursuzdur ya da biraz tembelce ve yavaş hareket edebilir. Çocuğun etkinlik düzeyi performansını hafifçe etkiler.

2.5

3 Orta derecede anormal etkinlik düzeyi: Çocuk oldukça aktiftir ve onu zaptetmek zordur. Sınırsız enerjisi olabilir ve uykuya dalmakta güçlük çeker. Buna karşın, çocuk oldukça hareketsiz olabilir ve harekete geçirebilmek için oldukça fazla çaba gerekebilir.

3.5

4 Ağır derecede anormal etkinlik düzeyi: Çocuk hareketlilik ya da hareketsizliğinin en uç noktalarındadır ve bir aşırı uçtan diğerine geçebilir.

GÖZLEMLER:

XIV.ZİHİNSEL TEPKİLERİN DÜZEYİ VE TUTARLILIĞI

1 Normal ve pek çok alanda uygun tutarlılık gösteren zeka: Çocuk aynı yaştaki tipik çocuklar kadar zekidir ve olağandışı zihinsel becerileri ya da problemleri yoktur.

1.5

2 Hafif derecede anormal zihinsel işlevsellik: Çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir, yaklaşık tüm alanlarda beceriler aynı düzeyde gerilik gösterir.

2.5

3 Orta derecede anormal zihinsel işlevsellik: Çocuk genel olarak aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir ancak bir ya da daha fazla alanda normale yakın işlevsellik gösterebilir.

3.5

4 Ağır derecede anormal zihinsel işlevsellik: Çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değilken, zihinsel gelişimin bir ya da daha fazla alanında normal bir çocuktan bile daha iyi işlev gösterebilir.

GÖZLEMLER:

XV- GENEL İZLENİMLER

1 Otizm yok: Çocuk otizme özgü belirtilerin hiçbirini göstermez.

1.5

2 Hafif otizm: Çocuk yalnızca az sayıda ya da yalnızca hafif dereceden otizm belirtileri gösterebilir.

2.5

3 Orta derecede otizm: Çocuk belirli sayıda ya da orta derecede otizm belirtileri gösterir.

3.5

4 Ağır derecede otizm: Çocuk otizm belirtilerinden çoğunu ya da ağır derecede otizm gösterir.

GÖZLEMLER:



ÇOCUKLUK OTİZMİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ-ÇODÖ

Adı- Soyadı:

Cinsiyeti:

Doğum Tarihi:

Değerlendirme Tarihi:

Değerlendiren:

Yönerge: Her bir kategori için, ölçeğin her maddesinin altında bırakılan yeri kullanınız. Çocuğu gözlemlemeyi bitirdikten sonra, Ölçeğin maddelerinde yer alan davranışları değerlendiriniz. Her madde için çocuğu en iyi biçimde tanımlayan ifadenin numarasını daire içine alınız. İki ifade arasında değerlendirmeniz gerekiyorsa 1.5, 2.5 ya da 3.5 değerlerinden birini kullanabilirsiniz. Her madde için kısaltılmış değerlendirme ölçütü gösterilmiştir.

Kategori Derecelendirme Puanları

Her kategori için çocuğa verdiğiniz puanı aşağıya yazın ve sonrasında toplayın.

| | |
|---|--|
| I. İnsanlarla İlişki | |
| II. Taklit | |
| III. Duygusal Tepkiler | |
| IV. Bedenin Kullanımı | |
| V. Nesne Kullanımı | |
| VI. Değişikliğe Uyum | |
| VII. Görsel Tepki | |
| VIII. Dinleme Tepkisi | |
| IX. Tatlama, Koklama, Dokunma Tepkisi ve Kullanımı | |
| X. Korku ya da Sinirlilik | |
| XI. Sözel İletişim | |
| XII. Sözel Olmayan İletişim | |
| XIII. Etkinlik Düzeyi | |
| XIV. Zihinsel Tepkilerin Düzeyi ve Tutarlılığı | |
| XV. Genel İzlenimler | |
| XVI. Toplam | |

15-29: Otizm yok

30-36,5: Hafif- Orta Derecede Otizm

37-60: Aşırı

ÇOCUK UYKU ALIŞKANLIKLARI ANKETİ

(Okulöncesi ve Okul çağı çocukları için)

Aşağıdaki cümleler çocuğunuzun uyku alışkanlıklarını ve uykuyla ilişkili muhtemel zorluklarını içermektedir. Geçen haftayı düşünerek bu sorulara cevap verirsiniz. Eğer geçtiğimiz hafta bir nedenle (çocuğunuzun ateşli bir enfeksiyonu olmuş olabilir ve iyi uyuyamamış olabilir ya da örneğin taşınma ya da tadilat nedeniyle ev yaşantınızda düzen değişikliği yaşanmış olabilir) her zamanki yaşantı düzeninizden farklı geçti ise o zaman normal düzeninizde yaşadığınız en son haftayı düşünerek soruları yanıtlayınız.

Eğer bir durum haftada 5-7 kez oluyorsa GENELLİKLE, 2-4 kez oluyorsa BAZEN, 1 kez oluyor ya da hiç olmuyorsa NADİREN şeklinde cevap veriniz. Ek olarak, her bir satırda söz edilen uyku alışkanlığı size göre sorun yaratıyorsa “evet”, yaratmıyorsa “hayır”ı yuvarlak içine alınız.

Yatma Zamanı

Çocuğunuzun yatış saatini yazınız: _____

| | 3 | 2 | 1 |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Genellikle | Bazen | Nadiren |
| | (5-7) | (2-4) | (0-1) |
| 1) Yatağa her gece aynı saatte gider* | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2) Yattıktan sonra 20 dakika içinde uykuya dalar* | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3) Kendi başına yatağında uykuya dalar* | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4) Anne-babasının ya da kardeşinin yatağında uykuya dalar | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5) Uykuya dalarken anne-babasının odada olması gerekir | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

- 6) Yatma saatinde mücadele eder (ağlar, yatakta durmak istemez vs)
- 7) Karanlıkta uyumaktan korkar
- 8) Yalnız başına uyumaktan korkar

Uyku Davranışı

Çocuğunuzun her günkü genel uyku miktarı: _____ saat, _____ dakika

(gece uykusu ile gün içindeki uyku miktarının toplamı)

| | 3 | 2 | 1 |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Genellikle | Bazen | Nadiren |
| | (5-7) | (2-4) | (0-1) |
| 9) ok az uyur | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10) Yeterli miktarda uyur* | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11) Her g n aynı miktarda uyur* | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12) Gece yatağını ıslatır | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13) Uykusunda konuşur | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14) Uyku sırasında huzursuzdur ve ok hareket eder | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15) Gece uykusunda y r r | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16) Gece başkasının yatağına gider (anne-babasının, kardeşlerinin vs) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17) Uykuda diş gıcırdatır (diş hekimi de bunu size s ylemiş olabilir) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18) Y ksek sesle horlar | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19) Uyku sırasında sanki nefes alması duruyor gibidir | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

- 20) Uyku sırasında kesik kesik nefes alır, burnundan horultuyla nefes alıp verir
- 21) Ev dışında bir yerde uyumakta sorun yaşar (akrabalarda, yada gezide)
- 22) Gece uykudan bağırarak uyanır, terlemiştir, sakinleştirilemez
- 23) Korkutucu bir rüya nedeniyle telaşla uyanır

Gece Uykudan Uyanma

- | | 3 | 2 | 1 |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Genellikle | Bazen | Nadiren |
| | (5-7) | (2-4) | (0-1) |
| 24) Uykuda bir kez uyanır | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25) Uykuda bir kereden fazla uyanır | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Gece uyandığında kaç dakika uyanık kaldığını yazınız: _____

Sabah Uykudan Kalkma/ Gündüz Uykululuk Hali

Sabahları genelde uyandığı saati yazınız: _____

- | | 3 | 2 | 1 |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Genellikle | Bazen | Nadiren |
| | (5-7) | (2-4) | (0-1) |
| 26) Sabah kendiliğinden uyanır* | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27) Keyifsiz bir şekilde uyanır | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

- 28) Çocuğu yetişkinler ya da kardeşleri uyandırır
- 29) Sabahları yataktan çıkmakta zorlanır
- 30) Sabahları uyanıp ayılması uzun zaman alır
- 31) Sabahları yorgun görünür

Aşağıda belirtilen durumlarda çok uykusu gelir ya da uyuyakalır:

| | 1 | 2 | 3 |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Uykusu gelmez | Çok uykusu gelir | Uyuyakalır |
| 32) Televizyon seyrederken | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 33) Arabada yolculuk ederken | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

9.6 KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (KGI)

Hastalık Şiddeti

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

10.KAYNAKLAR

1. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5th ed. Washington DC: American Psychiatry Publishing; 2013.
2. Gurrieri F. Working up autism: The practical role of medical genetics. *Am J Med Genet*. 2012; 160(104):10.
3. Miles J. Autism spectrum disorders: a genetic review. *Genet Med*. 2011;13(278):94.
4. Landrigan P. What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22(219):25.
5. Laudon M, Marom A. Therapeutic Effects of Melatonin Receptor Agonists on Sleep And Comorbid Disorders. *Int J Mol Sci*. 2014;15(15924):15950.
6. Mazurek MO, Sohl K. Sleep and behavioral problems in children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2016.
7. Giannotti F, Cortesi F, Cerquiglini A. An open-label study of controlled-release melatonin in treatment of sleep disorders in children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2006;36 (741):752.
8. Wasdell MB, Jan JE, Bomben M. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res*. 2008;44 (57):64.
9. Tordjman S, Anderson G ve ark. Day and nighttime excretion of 6-sulphatoxymelatonin in adolescents and young adults with autistic disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(1990):1997.
10. Abdulmir HA, Abdul-Rasheed OF, Abdulghani E. Low oxytocin and melatonin levels and their possible role in the diagnosis and prognosis in Iraqi autistic children. *Saudi Med J*. 2016;37(1):29-36.
11. Frith U. *Autism: Explaining the Enigma*. Oxford, UK: Blackwell Publishers; 1989.
12. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child*. 1943;2(217):250.
13. Korkmaz B. *Yağmur Çocuklar*. İstanbul: Doğan Kitapçılık; 2000.
14. Organization WH. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Oxford: Oxford University Press; 1992.
15. Gillberg C. The neurology of autism. In: *The Epidemiology of Autism*. New York, NY: Oxford University Press; 2005.
16. Kim YS, Leventhal BL, Koh Y ve ark. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry*. 2011;168(9)(904):912.
17. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res*. 2009;65(6)(591-598).
18. Schattuck P. Diagnostic substitution and changing autism prevalence. *Pediatrics*.

- 2006;117(1438):1440.
19. Wing L. Some questions on sex differences. *J Autism Dev Disord*. 1984;14(211):214.
 20. Szatmari P, Jones M. IQ and the genetics of autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 1991;31(897):908.
 21. Courchesne E, Webb SJ, Schumann C. From toddlers to adults: The changing landscape of the brain in autism. In: *Autism Spectrum Disorders*. Oxford University Press; 2011.
 22. Aylward EH, Minshew NJ, Field K ve ark. Effects of age on brain volume and head circumference in autism. *Neurology*. 2002;59(175):183.
 23. Raymond GV, Bauman ML, Kemper T. Hippocampus in autism: a Golgi analysis. *Acta Neuropathol*. 1996;91(117):119.
 24. Machado CJ, Bachevalier J. Non-human primate models of childhood psychopathology: the promise and the limitations. *J Child Psychol Psychiatry*. 2003;44(1):24.
 25. Kemper TL, Bauman M. Neuropathology of infantile autism. *J Neuropathol Exper Neurol*. 1998;57(645):662.
 26. Casanova MF, Switala A ve ark. Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol*. 2006;112(3)(287):303.
 27. Rossi PG, Parmeggiani A, Bach V. EEG features and epilepsy in patients with autism. *Brain Dev*. 1995;17(169):174.
 28. Minshew N. Neural function in autism: clinical and biologic implications. *Pediatrics*. 1991;87(774):780.
 29. Spence SJ, Schneider M. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatr Res*. 2009;65(6)(599):606.
 30. Allely CS, Gilberg C, Wilson P. Neurobiological abnormalities in the first few years of life in individuals later diagnosed with autism spectrum disorder: a review of recent data. *Behav Neurol*. 2014;210780.
 31. Ulay H, Ertuğrul A. Otizmde beyin görüntüleme bulguları. *Türk Psikiyatr Derg*. 2009;20(2)(164):174.
 32. Schultz RT, Gauthier I, Klin A ve arkl. Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(331):340.
 33. Lord K, Baily A. Autism Spectrum Disorder. In: Rutter, M. Taylor E, ed. *Child and Adolescent Psychiatry*. Blackwell Publishers; 2003:636-664.
 34. Rutter M, Volkmar F, Paul R. ve ark. Genetic influences and autism. In: *Hand Book of Autism and Pervasive Development Disorders*. Third Edit. John Wiley & Sons; 2005:425-453.
 35. Öztürk A. Otizm Genetiği. *Cerrahpaşa Tıp Derg*. 2005;36(35):41.
 36. Piven J, Palmer P. Psychiatric disorder and the broad autism phenotype: evidence from a family study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry*. 1999;156(4)(557):563.

37. Gillberg C, Coleman M. *The Biology of Autistic Syndrome*. third edit. London: Mac Keith Press; 2000.
38. Yang SY, Cho SC, Yoo H ve ark. Association Study Between Single Nucleotide Polymorphisms In Promoter Region of AVPR1A and Korean Autism Spectrum Disorders. *Neurosci Lett*. 2010;479(197):200.
39. Holt R, Anthony P. Links between genetics and pathopsychology in the autism spectrum disorders. *EMBO Mol Med*. 2011;3(8)(438):450.
40. Şener EF, Özkul Y. Otizmin genetik temelleri. *Sağlık Bilim Derg*. 2013;22(1)(86):92.
41. Zhang H, Liu X. Reelin gene alleles and susceptibility to autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry* 1012-7. 2002;(1012-7).
42. James JS, Melnyk S, Jernigan S ve ark. Abnormal Transmethylation/transsulfuration Metabolism and DNA Hypomethylation Among Parents of Children with Autism. *J Autism Dev Disord*. 2008;38(1966):1975.
43. Kubota T, Miyake K, Hariya N ve ark. Epigenetics as a basis for diagnosis of neurodevelopmental disorders: challenges and opportunities. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014;6(1):13.
44. Cohen S, Wheelright S, Lawson J ve ark. Empathizing and systematizing in autism spectrum conditions. In: Volkmar F, Paul R ed. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. John Wiley and Sons Inc; 2005:628-639.
45. Senju A. Spontaneous theory of mind and its absence in autism spectrum disorders. *Neurosci*. 2012;18(2)(108):113.
46. Piccioto I. Environmental risk factors in autism: results from large-scale epidemiological studies. In: *Autism Spectrum Disorders*. Oxford University Press; 2011.
47. Person R, Zhang X, Kim S ve ark. Known and possible roles of epigenetics in autism. In: Amaral, Dawson, Geshwind ed. *Autism Spectrum Disorders*. Oxford University Press; 2011.
48. Dietert RR, Dietert JM, Dewitt J. Environmental risk factors for autism. *Emerg Heal Threat J*. 2011;20(4):7111.
49. Yamashita Y, Fujimoto C, Nakajima E ve ark. Possible association between congenital cytomegalovirus infection and autistic disorder. *J Autism Dev Disord*. 2003;33(455).
50. Chomiak T HB. Alterations of neocortical development and maturation in autism: Insight from valproic acid exposure and animal models of autism. *Neurotoxicol Teratol*. 2013;36(57):66.
51. Kinney DK, Barch DH, Chayka B ve ark. Environmental risk factors for autism: do they help cause de novo genetic mutations that contribute to the disorder? *Med Hypotheses*. 2010;74(1)(102):106.
52. Solt I, Bornstein J. Childhood vaccines and autism-much ado about nothing? *Harefuah*. 2010;149(251):260.
53. Price CS, Thompson WW, Goodson B. Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. *Pediatrics*. 2010;126(4)(656):664.
54. Sandin S, Schendel D, Magnusson P ve ark. Autism risk associated with parental age with

- increasing difference in age between the parents. *Mol Psychiatry*. 2015;(1):8.
55. Atladóttir HO, Thorsen P, Ostergaard L ve ark. Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(12)(1423):1430.
 56. Krakowiak P, Walker CK, Bremer A ve ark. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*. 2012;129(1121):1128.
 57. Goines PE, Ashwood P. Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders. *Neurotoxicol Teratol*. 2013;36(67):81.
 58. Gupta S, Aggarwa S, Heads C. Dysregulated immune system in children with autism: beneficial effects of intravenous immune globulin on autistic characteristics. *J Autism Dev Disord*. 1996;26(439):452.
 59. Hwan SJ, Chen Y. Congenital rubella syndrome with autistic disorder. *J Chin Med Assoc*. 2010;73(104):107.
 60. Buie T, Fuchs GJ, Furuta G ve ark. Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children with ASDs. *Pediatrics*. 2010;125(19):29.
 61. Christison GW, Ivany K. Elimination diets in autism spectrum disorders: any wheat amidst the chaff? *J Dev Behav Pediatr*. 2006;27(162):171.
 62. Vojdani A, O'Bryan T, Green J ve ark. Immune response to dietary proteins, gliadin and cerebellar peptides in children with autism. *Nutr Neurosci*. 2004;17(3):151-161.
 63. Chugani D. Neurotransmitters. In: Amaral D, Dawson G, Geshwind D ed. *Autism Spectrum Disorders*. Oxford: Oxford University Press; 2011:567-589.
 64. Cook E, Lenenthal B. The serotonin system in autism. *Curr Opin Pediatr*. 1996;(348):354.
 65. Leboyer M, Philippe A, Bouvard M. Whole blood serotonin and plasma beta-endorphin in autistic probands and their first-degree relatives. *Biol Psychiatry*. 1999;45(158):163.
 66. Rolf L, Haarmann F, Grotemeyer K. Serotonin and amino acid content in platelets of autistic children. *Acta Psychiatr Scand*. 1993;87(312):316.
 67. Shinohe A, Hashimoto K, Nakamura K. Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(1472):1477.
 68. Odabaşoğlu G, Genç Y, Öztürk Ö. *Otistik Hastalarda Kendine Zarar Verme Davranışlarında Naltrekson Tedavisi ve İki Olgu Sunumu*. 19, 431-435 (2009).
 69. Miller M, Bales KL, Taylor S. Oxytocin and vasopressin in children and adolescents with autism spectrum disorders: sex differences and associations with symptoms. *Autism Res*. 2013;6(91):102.
 70. Lerer E, Levi S, Salomon S ve ark. Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and autism: relationship to Vineland Adaptive Behavior Scales and cognition. *Mol Psychiatry*. 2008;13(980):988.
 71. Li X, Zou H, Brown W. Genes associated with autism spectrum disorder. *Brain Res*. 2012;88(543):552.

72. Anagnostou E, Soorya L, Chaplin W ve ark. Intranasal oxytocin versus placebo in the treatment of adults with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Mol Autism*. 2012;(3):16.
73. Dadds MR, Macdonald E, Cauchi A ve ark. Nasal oxytocin for social deficits in childhood autism: A randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(521):531.
74. Hashimoto T, Aihara R, Tayama M. Reduced thyroid stimulating hormone response to thyrotropin releasing hormone in autistic boys. *Dev Med Child Neurol*. 1991;33(313):319.
75. Sandman CA, Barron JL, Chicz A ve ark. Brief report: plasma beta endorphin and cortisol levels in autistic patients. *J Autism Dev Disord*. 1991;21(83):87.
76. Şener G. Karanlığın hormonu melatonin, derleme. *Marmara Eczacılar Derg*. 2010;14(112):120.
77. Ebels I, Balemans M. Physiological aspect of pineal function in mammals. *Physiol Rev*. 1986;66(3)(581):605.
78. Reiter R. Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and its interactions. *Endocr Rev*. 1991;12(152):170.
79. Reiter R. Neuroendocrine effects of light. *Int J Biometeorol*. 1991;35(169):175.
80. Penev PD, Zee P. Melatonin: a clinical perspective. *Ann Neurol*. 1997;42(545):553.
81. Waldhauser F, Frisch H, Waldhauser M ve ark. Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet*. 1974;1(362):365.
82. Fourtillan JB, Brisson AM, Fourtillan M ve ark. Melatonin secretion occurs at a constant rate in both young and older men and women. *Am J Physiol-Endocrinology Metab*. 2001;280(E11):E22.
83. Tan DX, Manchester LC, Terron M ve ark. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J Pineal Res*. 2007;42(28):42.
84. Touitou Y, Auzéby A, Camus F ve ark. Daily profiles of salivary and urinary melatonin and steroids in healthy prepubertal boys. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009;22(1009):1015.
85. Reppert SM, Weaver DR, Godson C. Melatonin receptors step in to the light: Cloning and classification of subtypes. *Trends Pharmacol Sci*. 1996;17(100):102.
86. Scheer F, Czeisler C. Melatonin, sleep, and circadian rhythms. *Sleep Med Rev*. 2005;9(5):9.
87. Tsuzuki K, Okamoto-Miunu K, Mizuno K. Effects of humid heat exposure on sleep, thermoregulation, melatonin and microclimate. *J Therm Biol*. 2004;29(31):38.
88. Ferguson SA, Rajaratnam SM, Dawson D. Melatonin agonists and insomnia. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(305):318.
89. Wang X. The antiapoptotic activity of melatonin in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther*. 2009;15(345):357.
90. Lino A, Silvy S, Condorelli L et al. Melatonin and jet lag: treatment schedule. *Biol Psychiatry*. 1993;34(587).

91. Reiter RJ, Paredes SD KA. Melatonin in relation to the “strong” and “weak” versions of the free radical theory of aging. *Adv Med Sci.* 2008;53(119):129.
92. Paulis L, Simko F. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind. *Physiol Res.* 2007;56(671):684.
93. Carrillo-Vico A, Reiter RJ, Lardone P ve ark. The modulatory role of melatonin on immune responsiveness. *Curr Opin Investig Drugs.* 2006;7(423):431.
94. Karbownik M, Lewinski A, Reiter R. Anticarcinogenic actions of melatonin which involve antioxidative processes: comparison with other antioxidants. *Int J Biochem Cell Biol.* 2001;33(735):753.
95. Waldhauser F, Weiszenbacher G, Tatzler E ve ark. Alternations in Nocturnal Serum Melatonin Levels in Humans with Growth and Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66(5):648-652.
96. Owens JA, Mindell J. Pediatric insomnia. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(555):569.
97. Van Geijlswijk IM, Van der Heijden KB, Egberts A ve ark. Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology.* 2010;212(379):391.
98. Russel R. Melatonin: clinical relevance. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab.* 2003;17(273):285.
99. Van der Heijden KB, Smiths MG, Van Somoren E ve ark. Effects of melatonin on sleep, behavior and cognition in ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(233):241.
100. Bendz LM, Scates A. Melatonin treatment for insomnia in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother.* 2010;44:185-191.
101. Sher L, Oquendo MA, Galfalvy H et al. Higher cortisol levels in spring and fall in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29(529):534.
102. Kayama T, Yamashita I. Biological marker of depression. *Proc Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1992;16(6)(791):796.
103. Dubocovich M. Agomelatine targets a range of major depressive disorder symptoms. *Curr Opin Investig Drugs.* 2006;7(670):680.
104. Çam A, Erdoğan M. Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2003;56:103-112.
105. Dallaspezia S, Benedetti F. Melatonin, circadian rhythms, and the clock genes in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2009;11(6):488-493.
106. Veliöğlu S. Epilepsi Tedavisinde Vagal Sinir Stimülasyonu Ve Diğer Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri. *Çocuk ve Ergende Nörolojik Hastalıklara Yaklaşım Rehberi ;* 2015:119-122.
107. Tordjman S, Anderson GM, Pichard N ve ark. Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Biol Psychiatry.* 2005;57(2):134-138.
108. Astington JW, Pelletier J. Theory of mind, language and learning in the early years: developmental origins of school readiness. *Dev Orig Soc Cogn Commun.* 2005;(205):30.
109. South M. Social cognition in ASD. In: Fain D, ed. *The Neuropsychology of Autism.* Oxford University Press; 2010:345-355.

110. Landa J. Development features and trajectories associated with autism spectrum disorders in infant and toddlers. In: *Autism Spectrum Disorders*. Oxford University Press; 2011.
111. Korkmaz B. Otizm: Başlıca Davranış Sorunları ve Pratik Yaklaşım. *Yeni Symp*. 2001;39(26-34).
112. Sadock BJ, Sadock V. Yaygın gelişimsel bozukluklar. *Kaplan- Sadock Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kısaltılmış Temel Kitabı*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2012:65-78.
113. Dawson G, Osterling J, Meltzoff A. Case study of the development of an infant with autism from birth to two years of age. *J Dev Psychol*. 2008;21(3)(299):313.
114. Gillberg C, Coleman M. Diagnosis in infancy. In: *The Biology of Autistic Syndrome*. London: Mac Keith Press; 2000:53-63.
115. Volkmar F, Chawarska K, Klin A. Autism in infancy and early childhood. *Annu Rev Psychol*. 2005;56(315):336.
116. Tuchman RF, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders-seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics*. 1997;99(560):566.
117. Mukaddes NM, Tanıdır C, Hekim S. Otizm Spektrum Bozukluklarında Psikiyatrik Komorbidite. *Türkiye Klinikleri Çocuk Psikiyatri Özel Derg*. 2015;1(2)(30):42.
118. Billstedt E, Gillberg IC, Gillberg C. Autism after adolescence: a population based 13-to 22-year follow-up study of 120 individuals with autism diagnosed in childhood. *J Autism Dev Disord*. 2005;35(3)(351):360.
119. Kara B, Mukaddes NM, Altınkaya I. Using the modified checklist for autism in toddlers in a well-child clinic in Turkey: adapting the screening method based on culture and setting. *Autism Res*. 2004;18(3)(331):338.
120. İncekaş S. Çocukluk otizmi derecelendirme ölçeği Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Yayınlanmamış Tez Çalışması. 2009.
121. Avcıl S, Baykara B, Baydur H ve ark. The validity and reliability of the Social Communication Questionnaire- Turkish Form in Austistics aged 4-18 years. *Türk Psikiyatri Derg*. 2015;26(1)(56):64.
122. Smith T. Applied Behavior Analysis and Early Intensive Behavioral Intervention. In: *Autism Spectrum Disorders*. Oxford University Press. Oxford University Press; 2011.
123. Dawson G, Roger S, Munson J ve ark. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: The Early Start Denver Model. *Pediatrics*. 2010;125(1)(e17):23.
124. Doyle CA, Mcdougale C. Pharmacologic treatments for the behavioral symptoms associated with autism spectrum disorders across the lifespan. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012;14(3)(263):279.
125. Hollander E, Soorya L, Chaplin W ve ark. A double blind placebo controlled trial of fluoxetine for repetitive behaviors and global severity in adult autism spectrum disorders. *Am J Psychiatry*. 2012;169(3)(292):299.
126. Ghuman JK, Aman MG, Lecavalier L ve ark. Randomized placebo controlled, crossover study of methylphenidate for attention deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(4)(329):339.

127. Hafterkamp M, Buitelaar JK, Minderaa R. Long Term Treatment with Atomoxetine for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: An open label Extension Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013.
128. Posey DJ, Puntney JI, Sasher T ve ark. Guanfacine treatment of hyperactivity and inattention in pervasive developmental disorders: a retrospective analysis of 80 cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;14(2)(233):241.
129. Loufthouse N, Hendren R, Hurt E ve ark. A review of complementary and alternative treatments for autism spectrum disorders. *Autism Res Treat*. 2012;870391.
130. Hyman S, Levy S. Dietary, Complementary and alternative therapies. In: Amaral, Dawson G, ed. *Autism Spectrum Disorders*. Oxford University Press.; 2011.
131. Magiati I, Tay XW, Howlin P. Cognitive, language, social and behavioral outcomes in adults with autism spectrum disorders: a systematic review of longitudinal follow-up studies in adulthood. *Clin Psychol Rev*. 2014;34(1)(73):86.
132. Farley M. Twenty-year outcome for individuals with autism and average or near-average cognitive abilities. *Autism Res*. 2009;2(109):118.
133. Zappella M. Reversible autism and intellectual disability in children. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;15;160C(2)(111):117.
134. Mukaddes NM, Tutkunkardeş D, Sarı O ve ark. Characteristics of children who lost the diagnosis of autism: a sample from Istanbul Turkey. *Autism Res Treat*. 2014;472120.
135. Fein D, Barton M, Eigsti M ve ark. Optimal Outcome in individuals with a history of autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(2)(195):205.
136. Hergüner S, Özbaran B. Yaygın Gelişimsel Bozukluklar, Yıkıcı Davranış Bozuklukları. In: *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisinde Ölçütler ve Ölçekler*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2010.
137. Fiş NP, Arman A, Topuzoğlu A ve ark. Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketinin Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği. *Anadolu Psikiyat Derg*. 2011;11(2)(151):160.
138. Zhubi A, Cook E, Guidotti H ve ark. Epigenetic mechanisms in autism spectrum disorder. *Int Rev Neurobiol*. 2014;115:203-244.
139. Ritvo E, Ritvo R, Yuliwer A ve ark. Elevated daytime melatonin concentration in autism. *Child Adolesc Psychiatry*. 1993;2:75-78.
140. Nováková M, Paclt I, Ptáček R ve ark. Salivary melatonin rhythm as a marker of the circadian system in healthy children and those with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Chronobiol Int*. 2011;28(7):630-637.
141. Khalehipour S, Masjedi M, Ahade H ve ark. Morning and nocturnal serum melatonin rhythm levels in patients with major depressive disorder: an analytical cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2012;130 (3)(167-172).
142. Baird G, Simonoff E, Pickles A ve ark. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames : the Special Needs and Autism Project. *Lancet*. 2006;368(9531):210-215.
143. Kelly B, Williams S, Colins S ve ark. The association between socioeconomic status and autism diagnosis in the United Kingdom for children aged 5-8 years of age: Finding from the Born in

- Bradford cohort. *Autism*. 2017;1-10.
144. Van Meter KC, Christiansen LE, Delwiche L ve ark. Geographic distribution of autism in California: a retrospective birth cohort analysis. *J Int Soc Autism Res*. 2010;3:19-29.
 145. Piven J, Palmer P, Landa R ve ark. Personality and language characteristics in parents from multiple-incidence autism families. *Am J Med Genet*. 1997;74:398-411.
 146. Bailey A, Palferman S, Heavey L ve ark. Autism: The phenotype in relatives. *J Autism Dev Disord*. 1998;28(5):369-392.
 147. Baykara B, Gencer Ö, İlkin Z ve ark. Otistik Çocukların Ana Babalarında Frontal Loba Özgü Nörobilişsel Özellikler. *Türk Psikiyatr Derg*. 2008;19(3):225-234.
 148. Tanıdır CM. Otizm Spektrum Bozuklukları. In: Eyup Ercan AA, ed. *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları*. ; 2016.
 149. Walker CK, Krakowiak P, Baker A. Preeclampsia, placental insufficiency and autism spectrum disorder or developmental delay. *JAMA Pediatr*. 2014;2465-75.
 150. Atladottir HO, Tine Brink Hneriksen TB, Diana E ve ark. Autism after infection, Febrile Episodes, and Antibiotic Use During Pregnancy: An Exploratory Study. *Pediatrics*. 2012;130(6):e1447-e1454.
 151. Gould GG, Seillier A, Weiss G ve ark. Acetaminophen differentially enhances social behavior and cortical cannabinoid levels in inbred mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;38:260-269.
 152. Healy D, Nourya J, Mangin D ve ark. Links between serotonin reuptake inhibition during pregnancy and neurodevelopmental delay/spectrum disorders: A systematic review of epidemiological and physiological evidence. *Int J Risk Saf Med*. 2016;28:125-141.
 153. Amin BS, Smith T, Wang H. Is neonatal jaundice associated with autism spectrum disorders: a systematic review. *J Autism Dev Disord*. 2011;41:1455-1463.
 154. Wallace AE, Anderson GM, Dubrow R. Obstetric and parental psychiatric variables as potential predictors of autism severity. *J Autism Dev Disord*. 2008;38:1542-1554.
 155. Melke J, Goubran Botros H, Chaste P. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry*. 2008;13:90-98.
 156. Nir I, Meir D, Zilber N ve ark. Circadian melatonin, thyroid -stimulating hormone, prolactin, and cortisol levels in serum of young adults with autism. *J Autism Dev Disord*. 1995;25:641-654.
 157. Kulman G, Lissoni P, Rovelli F ve ark. Evidence of pineal endocrine hypofunction in autistic children. *Neuroendocrinol*. 2000;20:31-34.
 158. Potocki L, Glaze D, Tan D ve ark. Circadian rhythm abnormalities of melatonin in Smith-Magenis syndrome. *J Med Genet*. 2000;37:428-433.
 159. Haidar A, Omar F, Emad A. Low oxytocin and melatonin levels and their possible role in the diagnosis and prognosis in Iraqi autistic children. *Saudi Med J*. 2016;37:29-36.
 160. Toma C, Rossi M, Sousa I ve ark. International Molecular Genetic Study of Autism Consortium is ASMT a susceptibility gene for autism spectrum disorders? A replication study in European

- populations. *Mol Psychiatry*. 2007;12:977-979.
161. Jonsson L, Ljunggren E, Bremer A ve ark. Mutation screening of melatonin-related genes in patients with autism spectrum disorders. *BMC Med Genomics*. 2010;3:10.
 162. Talarowska M, Szemraj J, Zajackowska M ve ark. ASMT gene expression correlates with cognitive impairment in patients with recurrent depressive disorder. *Med Sci Monit*. 2014;20(905-912).
 163. Iwasaki S, Nakazawa K, Sakai J ve ark. Melatonin is a local regulator of human placental function. *J Pineal Res*. 2005;39:261-265.
 164. Gupta R, Hutchins J. Melatonin: A pancea for desperate parents? *Arch Dis Child*. 2005;90:986-987.
 165. Paavonen E, Nieminen-von Wendt T, Vanhala R ve ark. Effectiveness of melatonin in the treatment of sleep disturbances in children with Asperger disorder. *Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003;13:83-95.
 166. Andersen IM, Kaczmarek J, McGrew S ve ark. Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders. *J Child Neurol*. 2008;23(482):485.
 167. Leu R, Beyderman L, Botzolakis E ve ark. Relation of Melatonin to Sleep Architecture in Children with Autism. *J Autism Dev Disord*. 2011;41(4):427-433.
 168. Hu VM, Sarachana T, Kim K ve ark. Gene expression profiling differentiates autism case-controls and phenotypic variants of autism spectrum disorders:evidence for circadian rhythm dysfunction in severe autism. *Autism Res*. 2009;2:78-97.