



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUKLARDA,
SİRTUİN1 DÜZEYİNİN VE MELATONİN SALINIM
PROFİLİNİN UYKU İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Banu KAYMAK

**ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Merve ÇIKILI UYTUN

ANKARA

2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUKLARDA,
SİRTUİN1 DÜZEYİNİN VE MELATONİN SALINIM
PROFİLİNİN UYKU İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Banu KAYMAK

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Merve ÇIKILI UYTUN

ANKARA
2024

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Çocuklarda Sirtuin1 Düzeyinin ve Melatonin Salınım Profiline Uyku ile İlişkisinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu tarafından, 09.11.2023 tarihinde, İ10-686-23 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Banu Kaymak

Tarih: 26.08.2024

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUKLARDA, SİRTUİN1 DÜZEYİNİN VE MELATONİN SALINIM PROFİLİNİN UYKU İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 15	% 12	% 11	% 9
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Ankara University Öğrenci Ödevi	% 5
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 3
3	openaccess.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Banu KAYMAK	Sınav tarihi: 26 / 08 / 2024
Anabilim/Bilim Dalı: Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Merve ÇIKILI UYTUN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Çocuklarda, Sirtuin1 Düzeyinin ve Melatonin Salınım Profiline Uyku ile İlişkisinin Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.	

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Didem Behice ÖZTOP
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Esra YÜRÜMEZ
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Merve ÇIKILI UYTUN
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Tez sürecim boyunca sunduğu rehberlik ve destekle sadece bilimsel anlamda değil, aynı zamanda kişisel gelişimimde derin katkılar sağlayan, çalışkanlığı ve bilgi birikimine ilaveten sakin ve güven veren tutumuyla örnek aldığım, tez öğrencisi ve asistanı olmaktan büyük şans ve gurur duyduğum değerli hocam Doç. Dr. Merve Çıkkılı UYTUN'a,

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında, hekimlik sanatının tüm yönlerini geliştirmemiz için bizlere yol gösteren, öğrencisi olmanın akademik tecrübenin ötesinde ömür boyu sürecek bir ilham kaynağı olduğu değerli hocam Prof. Dr. Didem Behice ÖZTOP'a,

Kıymetli bilgi ve deneyimlerinden çokça yararlandığım, sağladığı katkı ve destekler için sonsuz minnettar olduğum kıymetli hocam Doç. Dr. Esra YÜRÜMEZ'e,

Çalışkanlığı, öğrenmeye, öğretmeye ve gelişmeye olan bağlılığı ile örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. Sadettin Burak AÇIKEL'e,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, desteklerini ve güleryüzlerini hiç esirgemeyen, Doç. Dr. Rahime Duygu TEMELTÜRK ve Doç. Dr. Sabide Duygu UYGUN'a,

Eğitim sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma ayrıcalığına sahip olduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Birim Günay KILIÇ'a ve Prof. Dr. Özlem ÖZCAN'a ve Doç. Dr. Özhan YALÇIN'a,

Tezimin biyokimyasal analiz aşamasında kıymetli katkılarıyla yol gösteren Doç. Dr. Özlem DOĞAN'a ve Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına,

Tez sürecindeki kıymetli desteği ve her daim yardımları için kıymetli Semiha UYAROĞLU'na, beraber çalışmaktan keyif aldığım başta eşkıdemlerim Dr. Hilal ÖZTÜRK ve Dr. Elifnur YILDIRIM olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin çok değerli psikologları sevgili Elçin ÇAĞLAR'a, İrem ÖKER AYCAN'a ve tüm personelimize,

Dostluğun kıymetini ve gücünü bana sonsuz kez hissettiren Dr. Yağmur ÖZGÜR'e ve asistanlık hayatımın en güzel kazanımları olan bir sabah kahvesiyle dünyayı daha güzel hale getiren canım arkadaşlarım Dr. Rabia ENİŞ, Dr. Sıla KUTLAR, Dr. Nilüfer YILDIZ, Dr. Kübra Dilara İNAN'a,

Hayatımda aldığım her kararın ulaştığım her başarının temeli olan, derinden hissettiğim koşulsuz sevgileriyle her an her yerde bana güç veren çok kıymetli aileme...

11 yıl boyunca yüzümdeki gülümsemenin ardındaki en büyük güç, en yakın arkadaşım ve hayatımın en değerli parçası olan sevgili eşim Ulucan KAYMAK'a
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Banu KAYMAK

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller Dizini	x
Tablolar Dizini	xi
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Otizm Spektrum Bozukluğu	6
4.1.1. Kavramın Gelişimsel Tarihi	6
4.1.2. Tanı Kriterleri	9
4.1.3. Epidemiyoloji	11
4.1.4. Etiyoloji	12
4.1.4.1. Genetik Faktörler	12
4.1.4.2. Çevresel Faktörler	13
4.1.5. Klinik Görünüm	14
4.1.6. Komorbidite	15
4.1.7. Tedavi	16
4.1.7.1. Davranışsal Müdahaleler	16
4.1.7.2. Farmakolojik Tedaviler	17
4.2. Otizm ve Uyku	18
4.2.1. Uyku Mimarisi	18
4.2.2. Otizmde Uyku Sorunları	19
4.3. Sirtuinler ve Sirkadiyen Ritim	23
4.3.1. Sirtuin1 ve Nöropsikiyatrik Hastalıklar	25
5. GEREÇ ve YÖNTEM	27
5.1. Örneklem Seçimi	27
5.2. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	27

5.3. Örneklem Büyüklüğü	29
5.4. Tanı ve Değerlendirme Süreci	29
5.5. Veri Toplama Araçları	31
5.5.1. Sosyodemografik Bilgi Formu	31
5.5.2. Hollingshead- Redich Ölçeği	31
5.5.3. Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ- The Childhood Autism Rating Scale, CARS)	32
5.5.4. Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi (ÇUAA / Children's Sleep Habits Questionnaire, CSHQ)	33
5.5.5. Anormal/Sorun Davranışlar Kontrol Listesi (SDKL / Aberrant Behavior Checklist, AbBC)	33
5.6. Biyokimyasal Analiz	34
5.7. İstatistiksel Analiz	34
6. BULGULAR	35
6.1. Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması	35
6.2. OSB Grubunun Klinik Özelliklerine İlişkin Bulgular	39
6.2.1. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği Puanları	39
6.2.2. Bilişsel Düzey Değerlendirilmesi	39
6.3. Grupların Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	40
6.3.1. Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi Ölçek Puanları	40
6.3.2. Sorun Davranışlar Kontrol Listesi Ölçek Puanları	40
6.3.3. Çocukluk Uyku Alışkanlıkları Ölçek Puanları ile SDKL Ölçek Puanları Korelasyonları	41
6.4. Sirtuin1 ve Melatonin Düzeylerinin İncelenmesi	42
6.5. Sirtuin1 ve Melatonin Düzeylerinin Ölçek Puanları ile İlişkisinin Değerlendirilmesi	44
7. TARTIŞMA	45
7.1. Sosyodemografik ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi	45
7.2. Ölçek Verilerinin Değerlendirilmesi	47
7.3. Sirtuin1 Düzeyinin Değerlendirilmesi	48
7.4. Melatonin Düzeyinin Değerlendirilmesi	49
7.5. Çalışmanın Güçlü Yönleri	52
7.6. Çalışmanın Sınırlıkları	52
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
9. KAYNAKÇA	55
10. EKLER	67
Ek-1. Onam Formu	67
Ek-2. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği	71

Ek-3. Sosyodemografik Bilgi Formu	81
Ek-4. Çocukluk Uyku Alışkanlıkları Anketi	86
Ek-5. Sorun Davranışlar Kontrol Listesi	88
Ek-6. Tükürük Toplama Yönergesi	92



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABA	: Applied Behavior Analysis, Uygulamalı Davranış Analizi
ADDM	: Otizm ve Gelişimsel Yetersizlik İzleme Ağı
BMAL1	: Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator-Like Protein 1 [ARNTL]
CLOCK	: Circadian Locomotor Output Cycles Kaput
CNV	: Kopya Sayısı Varyant
CRY1	: Cryptochrome Circadian Regulator 1
CRY2	: Cryptochrome Circadian Regulator 2
CRY3	: Cryptochrome Circadian Regulator 3
ÇODÖ	: Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği
ÇUAA	: Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi
DIR	: Developmental, Individual Differences, Relationship-Based Model
DLMO	: Dim Light Melatonin Onset, Loş Işık Melatonin Başlangıcı
DSM-5	: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı-5
DSM-3	: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı-3
DSM-4	: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı-4
ESDM	: Erken Başlangıç Denver Modeli
HDCA	: Histon Deasetilaz
ICD	: Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması
IRD	: Relationship Development Intervention
NREM	: Non-Rapid Eye Movement
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
PER1	: Period 1
PER2	: Period 2
RT	: Responsive Teaching
REM	: Rapid Eye Movement
SCN	: Suprakiazmatik Nucleus
SDKL	: Sorun Davranış Kontrol Listesi
SFARI	: Simons Foundation Autism Research Initiative
SIR2	: Silent Information Regulator 2
SIRT1	: Sirtuin1
TEACCH	: Treatment and Education of Autistic and related Communication-handicapped Children

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Çekirdek Saat Genlerinin Feedback Döngüsü Şematik Gösterimi.....	22
Şekil 5.1. Otizm grubundan bir hastanın verileri ile normal DLMO'nun gösterimi	31
Şekil 6.1. Otizm ve kontrol grubun saatlik ortalama melatonin düzeylerinin grafik gösterimi	43



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 6.1. OSB ve kontrol grubunun yaş ortalamaları	35
Tablo 6.2. OSB ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımları	35
Tablo 6.3. OSB ve kontrol grubunun aile yapıları	36
Tablo 6.4. OSB ve kontrol grubunun ebeveynlerinin yaş ortalamaları.....	36
Tablo 6.5. OSB ve kontrol grubunun sosyoekonomik seviyesi	36
Tablo 6.6. OSB ve kontrol grubunun ebeveynlerin eğitim düzeyleri	37
Tablo 6.7. OSB ve kontrol grubunun ebeveynlerinde tıbbi ve psikiyatrik hastalık öyküsü	38
Tablo 6.8. OSB ve kontrol grubunda çocukların doğum öyküsü özelliklerinin karşılaştırılması	38
Tablo 6.10. Otizm grubundaki çocukların ÇODÖ puanları	39
Tablo 6.11. Grupların uyku alışkanlıkları anketi ölçek puanlarının karşılaştırılması	40
Tablo 6.12. Grupların uyku alışkanlıkları anketi klinik sınırın karşılaştırılması.....	40
Tablo 6.13. Grupların sorun davranışlar kontrol listesi puanlarının karşılaştırılması.....	41
Tablo 6.14. SDKL Puanları ile ÇUAA puanları korelasyonları.....	41
Tablo 6.15. Grupların sirtuin1 düzeylerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 6.16. Grupların melatonin düzeylerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 6.17. Kontrol ve otizm gruplarında DLMO'nun değerlendirilmesi	43
Tablo 6.18. Otizm grubunda melatonin düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	43
Tablo 6.19. Sirtuin1 ile Melatonin düzeyleri ve DLMO korelasyonlarının incelenmesi	44
Tablo 6.20. Sirtuin1 ve melatonin düzeyleri ile ÇUAA puanlarının korelasyonun incelenmesi.....	44
Tablo 7.1. Otizmde melatoninin değerlendirildiği araştırmalar	50

1. ÖZET

Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Çocuklarda, Sirtuin1 Düzeyinin ve Melatonin Salınım Profilinin Uyku ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Otizm spektrum bozukluğu (OSB) tanısı almış çocuklarda serum Sirtuin1 (SIRT1) seviyesinin sirkadiyen ritim ve uyku ile ilişkisini araştırmak amacıyla, tükürük örneklerinden melatonin düzeylerinin ölçülmesi ve Loş Işık Melatonin Başlangıcının (Dim Light Melatonin Onset, DLMO) hesaplanarak tüm parametrelerin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel nitelikte olan bu çalışmada, 3-10 yaş aralığında OSB'li 20 çocuk araştırma grubunu, benzer yaş ve cinsiyette 20 çocuk ise sağlıklı kontrol grubunu oluşturmuştur. Her iki gruptaki çocukların kapsamlı ruh sağlığı muayeneleri yapılmıştır. OSB'li çocukların semptom şiddeti, Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) kullanılarak değerlendirilmiştir. Her iki gruptaki çocukların ebeveynlerine Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi (ÇUAA) ve Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL) verilmiştir. DLMO için, çocukların yatma saatinden 3 saat önce başlayarak birer saat ara ile toplam dört kez olacak şekilde tükürük örnekleri alınmış ve uygun koşullarda hastaneye transfer edilmiştir. Tüm olguların kan örneklerinden SIRT1, tükürük örneklerinden melatonin düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçülmüştür.

Bulgular: Sirtuin1 düzeyinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Otizm grubunda tükürük melatonin düzeylerinde, yatmadan önce kontrol grubuna göre daha belirgin bir artış ve gündüz seviyelerinde daha yüksek değerler saptanmıştır. DLMO dağılımı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir. Ancak, alt gruplar ayrı ayrı incelendiğinde, otizm ve kontrol grupları arasında erken ve geç DLMO'da anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Sonuç: Araştırmamız, bilindiği kadarıyla otizmde Sirtuin 1 düzeylerini uyku ve melatonin ile inceleyen ilk klinik çalışmadır. Elde edilen bulgular, otizmde uyku ve sirkadiyen ritmin rolünü vurgulayan mevcut literatüre katkı sağlamaktadır. Otizmde melatonin salgınım profilinde farklılıklar gösterilmiş olsa da, bu bulguların genelleştirilebilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Otizm spektrum bozukluğu, Uyku, SIRT1, Melatonin, DLMO

2. ABSTRACT

Exploring the Link Between Sirtuin1 and Melatonin Levels with Sleep Patterns in Children with Autism Spectrum Disorder

Introduction and Purpose: The aim of this study is to assess serum Sirtuin1 (SIRT1) levels, salivary melatonin levels, and the dim light melatonin onset (DLMO) in children diagnosed with autism spectrum disorder (ASD), and to investigate the relationship between these parameters and sleep habits, along with circadian rhythm, by comparing the findings with those from healthy controls.

Materials and Methods: In this cross-sectional study, the research group consisted of 20 children aged 3-10 years with ASD, while the control group consisted of 20 healthy children of similar age and gender. Comprehensive mental health evaluations were performed on all children in both groups. The severity of symptoms in children with ASD was assessed using the Childhood Autism Rating Scale. The parents of all children were given the Sleep Habits Questionnaire and the Aberrant Behavior Checklist. To determine the onset of melatonin in dim light, saliva samples were collected four times, starting 3 hours before bedtime and at one-hour intervals, and then transferred to the hospital under appropriate conditions. SIRT1 levels were measured from blood samples and melatonin levels from saliva samples using the ELISA method.

Results: No statistically significant difference was found in Sirtuin 1 levels between groups. In the autism group, salivary melatonin levels showed a more pronounced increase before bedtime and higher values upon waking compared to the control group. The distribution of DLMO showed a statistically significant difference between the groups. However, when analyzed separately, there was no significant difference in early and late DLMO between the autism and control groups.

Conclusion: This study is, to our knowledge, the first clinical investigation examining Sirtuin 1 levels in relation to sleep and melatonin in autism. The findings contribute to the existing literature on the role of sleep and circadian rhythms in autism. Although differences in melatonin secretion profiles were observed in autism, further research is needed to generalize these findings.

Key Words: Autism, Sleep, Sirtuin1, Melatonin, DLMO

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), sosyal etkileşimde sorunlar, anormal iletişim becerileri ve kısıtlanmış, kalıplaşmış, tekrarlayan davranışlar dahil olmak üzere temel davranışsal belirtilerle teşhis edilen nörogelişimsel bir bozukluktur (1). Uyku sorunları OSB tanı kriterlerinin bir parçası olmamakla birlikte, aileler ve bakımverenler tarafından en sık bildirilen eşlik eden semptomlar arasında yer almaktadır (2). Araştırmalar OSB'li çocukların %50 ila 80'inin uyku sorunları yaşadığını göstermektedir; en sık bildirilen uyku sorunları ise uykusuzluk ve sirkadiyen ritim bozukluklarıdır (3).

OSB'deki uyku sorunları, çeşitli nörobiyolojik, tıbbi, davranışsal ve kültürel mekanizmalarla ilişkilendirilmektedir ve beynin organizasyonel ve maturasyonel farklılıkları, sirkadiyen ritimle ilişkili genler, anormal melatonin üretimi, duyuşal aşırı uyarılma gibi etmenlerin, OSB'li çocuklarda görülen uyku problemlerine neden olabileceği, öne sürülmektedir (4).

Sirkadiyen ritim, çeşitli fiziksel, zihinsel veya davranışsal süreçlerde bulunan yaklaşık 24 saatlik ritimleri ifade eder. İnsan sirkadiyen ritminin en önemli çevresel göstergesi melatonin ölçümüdür. Melatonin, sirkadiyen ritmin rehberliğinde epifiz bezinde sentezlenen ve başlıca rolü özellikle uyku-uyanıklık ve vücut sıcaklığı ritimleri olmak üzere sirkadiyen fizyolojiyi düzenlemek olan bir hormondur (5). Melatonin salgılanmasının başlangıcı veya yükselişi alışılmış yatma zamanından yaklaşık iki saat önce meydana gelir. Plazma ve tükürük melatonin seviyeleri arasında yüksek bir korelasyon katsayısı bulan araştırmalar nedeniyle tükürük örnekleri, sirkadiyen fazı değerlendirmenin en pratik ve güvenilir yöntemi olarak önerilmiştir. Loş ışık melatonin başlangıcı (DLMO), tükürükteki melatonin konsantrasyonunun 3-5 pg/ml'ye ulaştığı zaman olarak tanımlanır ve bunun uyku başlangıcından 2-3 saat önce gerçekleşmesi beklenmektedir (6). OSB ve melatonin ilişkisine dair araştırmalar çelişkili sonuçlar sunmakla birlikte çoğunlukla düşük melatonin düzeyleri bildirilmiştir (7-10). OSB'de DLMO değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmakta olup, bu çalışmaların bazıları gecikmiş DLMO bulurken, bir kısmında herhangi bir farklılık olmadığı gösterilmiştir (11-13).

Sirkadiyen ritim düzenlenmesinde diğer önemli bir endojen faktör ise saat genleridir (14). Saat genleri ve OSB arasındaki ilişkiye dair araştırmalarda Clock, Bmal1, Per1, Per2, Per3, Cry1, Cry2 gibi sirkadiyen ritmi yönlendiren genetik geri besleme döngülerinin merkezinde

işlev gören saat genlerinde de novo fonksiyon kaybı varyantları bulunmuştur ve Bmal1 tarafından düzenlenen insan saat genleri, OSB risk genleri olarak tanımlanarak SFARI [Simons Foundation Autism Research Initiative] genlerine dahil edilmiştir (15–19). Bmal1, Per2 ve Cry1 gibi otizm risk genlerine dahil edilen birçok çekirdek saat geninin sirkadiyen transkripsiyonunda kilit rol oynayan moleküllerden birinin, sirtuin1 (SIRT1) olarak bilinen bir protein olduğu gösterilmiştir (20). **Sirtuinler** metabolik yolları düzenleyen 7 üyeden oluşan NAD⁺ bağımlı histon deasetilaz ailesidir (21). Sirtuin ailesinin en çok çalışılan üyesi olan SIRT1 hipokampus, prefrontal korteks ve bazal gangliyon bölgelerinde belirgin olmak üzere Merkezi Sinir Sisteminde (MSS) yaygın olarak bulunur; sirkadiyen ritim, yaşlanma, mitokondriyal disfonksiyon, nöroinflamasyon ve oksidatif stres dahil olmak üzere birçok fizyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynar (22). Fare modellerinde SIRT1'in silinmesinin sirkadiyen ritmin bozulmasına ve yeni bir aydınlık-karanlık döngüsüne uyum sağlanamamasına neden olduğu gösterilmiştir (23). Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen giderek artan sayıda kanıt; SIRT1'in uyku üzerinde önemli etkileri ile Alzheimer, Şizofreni, Depresyon gibi durumlarla ilişki olduğunu desteklemektedir (24,25).

OSB hastalarının hücre kültürlerinde yapılan bir çalışmada SIRT1 ve PGC-1 α gen ve protein düzeylerinde azalma gösterilmiş olup SIRT1/PGC-1 α sinyal yolunun OSB için umut verici bir tıbbi tedavi olabileceği öne sürülmüştür (26). Ancak **Otizm ve Sirtuin1 ilişkisini klinik olarak değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.**

Bu araştırmada, sirkadiyen ritim başta olmak üzere otizmin etiyopatogenezinde işaret edilen nöroinflamasyon, oksidatif stres gibi birçok yolda önemli rol oynayan ve daha önce otizmle klinik olarak ilişkisi araştırılmamış olan Sirtuin1 molekülünün; sirkadiyen ritim ve uyku ile ilişkilendirilerek incelenmesi amaçlanmıştır. Bu ilişki Sirtuin1 düzeyi ile sirkadiyen faz için en uygun belirteç olarak değerlendirilen melatonin düzeyleri, DLMO ve uyku alışkanlıklarının değerlendirilmesi yoluyla, tipik gelişim gösteren çocuklar ile otizmlı çocuklar arasında karşılaştırılarak incelenecektir. Uyku problemleri ile sorun davranışların ilişkisini değerlendirmek ise çalışmamızın ikincil amacıdır.

Çalışmanın Hipotezleri:

- OSB grubu ve kontrol grubu arasında serum Sirtuin1 ve tükürük Melatonin düzeylerinde farklılıklar vardır.

- OSB grubunda Sirtuin1 düzeyleri ile Uyku Alışkanlıkları Anketi ölçek puanları ve ÇODÖ puanları arasında anlamlı düzeyde ilişki vardır.
- OSB grubu ve kontrol grubu arasında DLMO açısından farklılıklar vardır.
- Özellikle OSB grubunda DLMO ile Sirtuin1 düzeyinde anlamlı düzeyde ilişki vardır.
- Her iki grupta da Uyku Alışkanlıkları Anketi Ölçek puanları ile Sorun Davranış Kontrol Listesi puanları arasında anlamlı düzeyde ilişki vardır, bu ilişki otizm grubunda daha belirgindir.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Otizm Spektrum Bozukluğu

4.1.1. Kavramın Gelişimsel Tarihi

Yunanca ‘ben’ anlamına gelen ‘autos’ kelimesinden köken alan ‘otizm’ terimi, ilk olarak ünlü İsviçreli psikiyatrist Eugen Bleuler tarafından 1908'de, şizofreni olarak adlandırdığı bazı hastaların oldukça mesafeli ve içe kapanık durumlarını tanımlamak için kullanılmıştır (27). Günümüzde "otizm spektrum bozukluğu" olarak adlandırılan durumun karmaşıklığını tam olarak yansıtmasa da bu terim, sosyal ve iletişimsel karşılıklılığın gelişimindeki bozulmalar ve belirli konularda çok dar veya tekrarlayıcı ilgi ve davranışlar ile karakterize edilen geniş bir yelpazedeki bireyleri tanımlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır (28).

Açıkça Bleuler'in düşüncelerini göz önünde bulundurarak, Leo Kanner (1943) ve Hans Asperger (1944), birbirlerinden habersiz olarak neredeyse aynı anda, sırasıyla " Duygulanımsal Temasın Otistik Bozuklukları" ve "Otistik Psikopati" olarak adlandırdıkları klinik sendromlara dikkat çekmişlerdir (29,30).

Leo Kanner (1943); konuşma becerisi hiç olmayan veya gecikmiş-tuhaf konuşma paterni olan, insanlarla ve durumlarla olağan şekilde ilişki kurmada zorluk çeken, takıntılı bir aynılık arzusu, mükemmel ezber hafızası, aşırı hassasiyetleri (yüksek sesler ve hareketli nesneler gibi) olan, tekrarlayıcı monoton hareketler ve alışkanlıklar gösteren 11 çocuğu tanımlamış ve bu vakaları ‘infantil otizm’ olarak adlandırmıştır. Kanner, bu durumun doğuştan gelen bir rahatsızlık olabileceğini düşünmüş ve organik bir nedeni işaret etmiştir. Ancak makalesinin son paragrafında "ebeveynlerin soğukluğuna" ve bazı ebeveynlerin evliliklerinde başarısızlıklar olduğuna da değinmiştir (29).

Hans Asperger (1944); Kanner'in tanımladığı vakalar ile belirli benzerliklerin [sosyal uzaklık, sınırlı ilgi kalıpları ve sınırlı alanda olağanüstü beceriler] yanı sıra, ondan kesin farklılıklar olarak öne çıkan, pragmatizmden yoksun olan ancak yüksek düzeyde sözel becerilere sahip, yüksek zekâ seviyeleri ve belirgin motor beceriksizliği olan dört çocuğu tanımlamıştır. Kanner, tanımladığı hastaların çoğunun, zihinsel yetersizliği olanlar için ayrılmış

okullarda ‘aptallaştırıldığından’ yakınırken; Asperger, hastalarının çoğunun, ebeveynlerine karşı huysuz ve diktatörce davranışlarına rağmen bilim alanında başarılı olduklarını ve kariyer yapabildiklerini fark etmiştir (30).

Leo Kanner'in otizm hakkında 1940'lardaki çalışmaları, "soğuk ve mesafeli" ebeveynlerin çocuklarının otistik olmasına yol açtığı fikrine dayanması dönemin özellikle psikanalistleri arasında kabul görmüştür (31). Otistik çocukları olan ebeveynlerin bu suçlamalara karşı tepkilerini dile getirmeye başlaması ile 1960'lar ve 1970'ler boyunca, psikanalitik yaklaşıma karşı değişim hareketleri ortaya çıkmıştır. Epidemiyoloji, nörofizyoloji ve genetik gibi farklı disiplinler, otizm üzerine farklı bakış açıları sunmaya başlamıştır ve otizmi bağımsız bir klinik antite olarak tanımlama çabaları önem kazanmıştır (32).

Birleşik Krallık'ta Mildred Creak ve çalışma grubu (1961), otizm tanısı ve araştırılması için kullanılacak dokuz kriterden oluşan bir liste hazırlamıştır. Bu kriterler, Victor Lotter'ın (1966) otizm üzerine yaptığı ilk yaygınlık çalışması gibi sistematik araştırmaları mümkün kılmıştır (33). O dönemde, alanyazında temel farkı yaratanlar, aynı zamanda sağlık profesyonelleri ve bilim insanları olan otizimli çocukların ebeveynlerinden Bernard Rimland ve Lorna Wing olmuştur. Bernard Rimland, oğlunun davranışlarından ilham alarak otizmi nörogelişimsel bir bozukluk olarak değerlendirmiştir. ‘*Infantile Autism: The Syndrome and Its Implications for a Neural Theory of Behavior*’ (Rimland, 1964) isimli kitabında otizmin nörolojik bağlantıları hakkında daha fazla araştırmanın yolunu açmıştır (34).

Otizimli bir kız çocuğu annesi ve tanınmış bir şizofreni uzmanı John Wing'in eşi olan Lorna Wing ise farklı bir yaklaşım benimsemiştir. Judy Gould ile yürüttüğü kapsamlı epidemiyolojik çalışma, 35.000'i çocuk ve ergen dahil olmak üzere 155.000 kişilik bir popülasyondaki devasa veri setini analiz etme şekli ve daha da önemlisi, sonuçlarını çok net bir şekilde bildirmeleri nedeniyle otizm kavramının gelişim tarihinde önemli bir dönüm noktası olmuştur (35).

Wing ve Gould, araştırma popülasyonun büyük bir grubun, Kanner'ın tanımladığı semptomların hepsini olmasa da bir kısmını gösterdiğini bulmuşlardır. Bunlar arasında Asperger'in keşfettiklerine çok benzeyen vakalar tespit edilmesiyle Wing, Hans Asperger'in çalışmalarını Anglo-Sakson topluluğuna tanıtabilmiştir. Wing ve Gould semptomları farklı boyutlarda gruplandırarak Wing triadı olarak bilinen bugüne kadarki uluslararası sınıflandırma sistemlerinin temelini oluşturmuşlardır.

1. Sosyal etkileşim kalitesinde bozulma
2. Karşılıklı iletişimin gelişiminde bozulma
3. Kısıtlı ve tekrarlayıcı stereotipler ve saplantılar

Wing ve Gould, aynı zamanda semptomların ifade edilme biçimlerinde [örneğin sosyal etkileşim bozukluğu; uzak, pasif veya "aktif ama tuhaf" olarak tanımlanan bir yelpaze] farklılıklar olduğuna dikkat çekmiştir. Bu şekilde, otizmlili bireylerde gözlemlenen semptomların hem kendilerini ifade etme biçimleri hem de gelişim ilerledikçe değişme biçimleri açısından büyük farklılıklar olduğunu göstermişlerdir. Otizm algımızı çok nadir görülen, dramatik bozukluklara yol açan bir hastalıktan; zaman ilerledikçe hem iyiye hem de kötüye doğru değişen, erken çocukluktan yetişkinliğe doğru gelişen bir klinik tabloda çekirdek belirtileri veya daha az varyantları içeren gelişimsel bir sendroma değiştirmiştir (36).

İnfanıl otizm ilk kez 1980’de Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı’nın üçüncü baskısında (DSM-III) çocukluk çağı otizm kategorisinin tanıtılmasıyla resmi bir tanı haline gelmiştir (37). Wing’in çalışması, otizmin oldukça heterojen bir durum olduğunu açıkça göstermiş olsa da, uluslararası sınıflandırma sistemleri (DSM III ve ICD 9) infanıl otizmi kategorik bir yaklaşımla tanımlamış ve her iki tanı sistemi de benzer tanı kriterleri kullanmıştır. Ancak, bozukluğun kavramsallaştırılmasında bazı ayrılıklar görülmüştür. ICD-9’da infanıl otizm, "çocukluğa özgü psikozlar"ın bir alt türü olarak sınıflandırılırken, DSM-III’te infanıl otizm, yaygın gelişimsel bozuklukların bir türü olarak kabul edilmiştir (38).

DSM-3’te İnfanıl otizmin başlangıç yaşı ve belirtilerin ciddiyeti açısından çok katı kriterler ile kategorilerin klinik veya bilimsel kullanıma uygun olmadığı oldukça hızlı bir şekilde ortaya çıkmış ve 1992’te yayınlanan DSM-4’te; ‘Otistik Bozukluk’, ‘Rett Bozukluğu’, ‘Asperger Sendromu’, ‘Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu’ ve ‘Yaygın Gelişimsel Bozukluk- Başka Türli Adlandırılmayan’ olmak üzere 5 alt tanı şeklinde ‘Yaygın Gelişimsel Bozukluklar’ başlığında yer almıştır (39).

Mayıs 2013’te yayınlanan DSM-5’in son revizyonu, alt tipleri tanımlamadan otizm spektrum bozukluğu şemsiye terimini benimsemiş ve triadı diad olarak yeniden düzenlemiştir: 1) Sosyal iletişim ve sosyal etkileşimde zorluklar 2) Kısıtlı ve tekrarlayan davranışlar, ilgi alanları veya faaliyetler (40). Tarihsel olarak otizm tanısıyla bağlantılı olan atipik dil gelişimi kriterlerden çıkarılmış ve dilde büyük çeşitlilik otizmin karakteristik özelliği olmasına rağmen

artık birlikte ortaya çıkan bir durum olarak sınıflandırılmıştır. Yeni kriterler, temel özelliklerin daha iyi tanımlanmasını ve düzenlenmesini sağlamakta, otizmin boyutsal doğasını vurgulamakta, bireyselleştirilmiş belirleyicilerle birlikte tek bir tanı etiketi sunmakta ve bireyin destek ihtiyacının değerlendirilmesine olanak tanımaktadır (41).

DSM kriterlerinin güvenilirliği ve kullanılabilirliğine rağmen, otizmi kategorik bir yaklaşımla tanımlaması, otizm spektrumunun geniş ve heterojen doğasını tam olarak yansıtmaması nedeniyle teşhisin geçerliliği konusunda şüpheler bulunmaktadır. Bu bağlamda, son zamanlarda, transdiagnostik bakış açılarının da varlığı ile klinik ve araştırma alanlarında otizm anlayışı ve yaklaşımında değişiklikler söz konusudur (42,43).

4.1.2. Tanı Kriterleri

DSM-5 Otizm Spektrum Bozukluğu Tanı Ölçütleri:

A. Halen görülen ya da geçmişte görülmüş olan sosyal iletişim ve sosyal etkileşimde birden fazla bağlamda sürekli yetersizliğin olması

1) Sosyal-duygusal karşılık vermede yetersizlik (örneğin; anormal toplumsal yaklaşma, karşılıklı sohbette güçlük; ilgilerin, duyguların veya duygulanımın paylaşılmasında yetersizlik, sosyal etkileşim başlatmada ya da cevap vermede yetersizlikler.)

2) Sosyal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (örneğin; sözel ve sözel olmayan iletişimde zayıflıklar, göz kontağı kurmada, beden dili veya jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik; yüz ifadesi ve beden dilinde bariz eksikler.)

3) İlişkileri geliştirmekte, sürdürmekte ve anlamakta güçlük (örneğin; farklı sosyal bağlamlara uygun şekilde davranışlarını uyarlama güçlükleri, hayali oyunda yetersizlik, arkadaş edinememe ve akranlara ilgi duymama)

Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alandaki yetersizlikler ve kısıtlı, Tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.

B. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren, halen görülen veya geçmişte görülmüş olan sınırlı, tekrarlayıcı davranış örüntüleri ilgiler ya da aktiviteler.

1) Stereotipik veya tekrarlayıcı motor hareketler, nesne kullanımı veya konuşma (Basit motor stereotipiler, oyuncakları dizme veya nesne çevirme, ekolali, kendine özgü ifadeler kullanma)

2) Aynılıkta ısrar, rutinlere sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar, (örneğin; küçük değişikliklerde ciddi düzeyde kaygı, geçişlerde zorlanma, katı düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih etme)

3) Konu veya yoğunluk açısından sıra dışı sınırlı, sabit ilgiler (örneğin; alışılmadık nesnelere anormal şekilde bağlanma, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlandırılmış ilgiler)

4) Duyusal uyaranlara aşırı ya da çok sınırlı tepki veya çevresel uyaranların duysal boyutuna aşırı düzeyde ilgi (örneğin; acıya/sıcağa aşırı tepkisizlik, belirli ses veya dokulara karşı beklenmeyen tepki, nesneleri aşırı koklama veya onlara aşırı dokunma, ışık veya hareketle görsel olarak çok meşgul olma.)

Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alandaki yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.

C. Belirtilerin gelişimin erken dönemlerinde görülmesi gerekmektedir. (Ancak sosyal talepler sınırlı kapasitelerini aşınca kadar tam anlamıyla ortaya çıkmayabilir ya da yaşamın ilerleyen zamanlarında öğrenilen yollarla gölgelenmiş olabilir.)

D. Belirtiler mevcut işlevlerde sosyal, mesleki ve başka önemli alanlar açısından klinik olarak anlamlı düzeyde bozukluğa yol açmalıdır.

E. Bu bozukluk zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gecikme ile daha iyi şekilde açıklanamaz. Zihinsel yetersizlik ve OSB sıklıkla bir arada görülürler, ancak OSB ve zihinsel yetersizlik olarak eş tanı koyabilmek için sosyal iletişimin genel gelişimsel düzeyden beklenenin altında olması gerekmektedir.

Not: DSM-IV'e göre Otistik Bozukluk, Asperger bozukluğu veya YGB-BTA tanısı almış olanlara OSB tanısı konulmalıdır. Sosyal iletişimsel alanda ciddi yetersizlikleri olan ancak tanı ölçütlerini karşılamayan bireylerin sosyal (pragmatik) iletişimsel bozukluk açısından değerlendirilmeleri gerekir.

Aşağıdakilerden herhangi birisi varsa belirtiniz: (belirleyiciler)

- Eşlik eden zihinsel yetersizlik
- Eşlik eden dil yetersizliği
- Bilinen bir tıbbi, genetik veya çevresel faktör
- İlişkili diğer nörogelişimsel, zihinsel veya davranışsal bozukluk,
- Katatoni

4.1.3. Epidemiyoloji

Otizm prevalansı, Birleşik Krallık'taki her 10.000 kişiden 4.1'inin otizimli olduğunu gösteren ilk epidemiyolojik çalışmadan bu yana istikrarlı bir şekilde artmaktadır (44). Otizm ve Gelişimsel Yetersizlik İzleme Ağı (ADDM) tarafından 2000 yılında yapılan bir tahmine göre, 150 çocukta 1 oranında görülen otizm, 2006 yılında 110 çocukta 1'e, 2008 yılında ise 88 çocukta 1'e yükselmiştir. 2020 tahminlerine göre ise 8 yaşındaki her 36 çocuktan birinin (erkek çocukların yaklaşık %4'ü ve kız çocukların %1'i) otizm spektrum bozukluğuna sahip olduğu tahmin edilmektedir (45).

Son birkaç on yılda otizmin yaygınlığındaki artışın büyük ölçüde özellikle bilişsel yetersizliği olmayan bireyler arasında olduğu belirtilmektedir (46,47). Bu artışın açıklaması olarak, küresel düzeyde artan toplum bilinci ve halk sağlığı müdahaleleri, zamanla genişleyen tanı sınırları, daha hafif vakaların artan teşhisi ve otizmin daha önce az teşhis edilen gruplarda fark edilmesi gibi faktörler öne sürülmektedir (48). Ayrıca, OSB ile ilişkili çevresel etmenlerin zaman içinde daha yaygın hale gelmesinin, otizmin yaygınlığında gerçek bir artışa yol açabileceği de öne sürülmektedir (49).

Epidemiyolojik çalışmalar, 2010 Küresel Hastalık Yüğü çalışmasına göre, otizmin erkeklerde kadınlara kıyasla daha yaygın olduğunu ortaya koymaktadır. Bu yaygınlık oranı 2:1 ile 5:1 arasında değişmekte olup, ortalama 4:1 olarak tahmin edilmektedir (50).

4.1.4. Etiyoloji

OSB olan bireyler için etiyolojik bir değerlendirme, birey, aile ve toplumsal bağlam açısından oldukça önemlidir. OSB'nin kategorik tanısı, bireyin özgün bozukluk profiline dayanarak davranışsal, eğitimsel ve farmakolojik tedavilerin planlanmasında kritik bir rol oynar. Etiyolojik bir tanı, ilişkili tıbbi sorunların ve prognozun değerlendirilmesine, aile planlamasının yönlendirilmesine ve potansiyel tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olabilir. Genel olarak OSB, diğer nörogelişimsel bozukluklarla birlikte, atipik gelişim ve davranışlara yol açan gelişimsel beyin işlev bozukluğunun bir ürünü olarak kavramsallaştırılabilir (51).

Bu işlev bozukluğunun kaynakları, genetik, hücresel, yapısal ve işlevsel nöroanatomiden çevresel etkenlere ve karmaşık çoklu etkileşimlere kadar geniş bir yelpazede yer almaktadır. (51). Alanyazında yaygın görüş, OSB'ye özgü bir tek ve birleşik etiyoloji veya patogenez yerine, OSB'nin farklı etiyolojilere sahip ilişkili bozuklukların toplamı veya kesişimi olarak değerlendirilmesi gerektiği yönündedir (52).

OSB etiyolojisi üzerine yapılan araştırmalar iki temel faktörün katkıda bulunduğunu öne sürmektedir: Genetik ve Çevre (53). Genetik ve çevresel faktörlerin OSB riski üzerindeki göreceli etkisi hala tartışılmalı olmakla birlikte tüm epidemiyolojik çalışmalar, OSB riskine en güçlü katkının genetik olduğuna işaret etmektedir (54).

4.1.4.1. Genetik Faktörler

İkiz çalışmalarında, monozigotik ikizlerdeki OSB uyum oranının [%92], dizigotik ikizlerdekinden [%10] çok daha yüksek olması, OSB'nin yüksek bir genetik katkıya sahip olduğunu göstermektedir (55,56). Genom çapında ilişkilendirme ve mikroskopi analizleri, OSB'nin etiyolojisiyle ilişkili birçok farklı lokus ve gen tanımlamıştır (57).

Karyotipler, kopya sayısı varyant (copy number variant, CNV) analizi ve ekzom dizilimi ile vakaların yaklaşık %25'inde OSB'nin genetik nedenini tespit etmek mümkündür. Bazı bireylerde, penetransı yüksek tek bir zararlı mutasyon saptanabilirken, çoğunlukla birçok düşük riskli alelin (>1000) birikimi söz konusudur (58). Nadir zararlı varyantlar ile yaygın düşük riskli alellerin etkileşiminin, popülasyondaki fenotipik çeşitliliği etkileyebileceği; yaygın düşük riskli

alellerin, nadir zararlı varyantların etkisini tamponlayarak farklı fenotiplerin ortaya çıkmasına neden olabileceği düşünülmektedir (58).

Risk genlerinin, kromatin yeniden yapılanması, protein translasyonu, aktin dinamiği ve sinaptik işlevler gibi sınırlı sayıda biyolojik yolda rol oynadığı öne sürülmektedir (58–60). Ek olarak, çeşitli çalışmalar OSB'li bireylerde Serotonin- N-Asetilserotonin - Melatonin gibi yolaklardaki genetik mutasyonlara işaret etmektedir, bunun da otizmlili bireylerde sıklıkla görülen sirkadiyen/uyku bozuklukları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (61).

4.1.4.2. Çevresel Faktörler

Otizmin etiolojisinde çevresel katkının olasılığına dair destek, iki ana kaynaktan gelmektedir: [1] Gelişmekte olan insan beyninin çevresel toksinlere karşı belirgin savunmasızlığına ilişkin görüş ve [2] otizmi doğum öncesi çevresel maruziyetlerle ilişkilendiren önemli çalışmalar (62). Son yıllarda, otizmin etiolojisinde çevresel faktörlerin rolüne dair birçok araştırma yapılmış olmakla birlikte, çevresel faktörler tek başına otizme neden olmaktan ziyade, genetik faktörlerle birleştğinde bir çocuğun otizm geliştirme riskini artırmakla ilişkilendirilmektedir. Çevresel faktörler ile OSB arasındaki ilişkinin mekanizmaları arasında gen-çevre etkileşimi, oksidatif stres, inflamasyon, hipoksi/iskemi, endokrin bozulma, nörotransmitter değişiklikleri ve sinyal yollarındaki bozulmalar gösterilmektedir (63).

Gen-çevre etkileşiminde artan sayıda araştırma epigenetik modifikasyonların üzerine yoğunlaşmaktadır. Epigenetik modifikasyonlar, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarındaki varyasyonlar yoluyla DNA transkripsiyonunun değişmesini, DNA dizisinde değişiklik olmaksızın gen düzenlemesini etkiler. Bu değişiklikler, beslenme yetersizlikleri, çeşitli toksik maddeler, immünolojik etkiler ve ilaçlar gibi çevresel faktörlerin transkripsiyonel düzenleyici etkilerinden kaynaklanır. Biriken kanıtlar, epigenetik modifikasyonların OSB patofizyolojisinin oluşumunda oldukça önemli bir rol oynadığını göstermektedir (64).

Prenatal dönemde, gebelik ile ilişkili olan ileri ebeveyn yaşı, yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalmak, iki gebelik arasındaki süre, çevresel toksinler ve kimyasallar (hava kirliliği, pestisitler, fitalatlar, ağır metal maruziyeti vs.), annenin beslenme durumu, ilaç kullanımı, prenatal enfeksiyonlar, maternal immün aktivasyon, alkol/madde kullanımı, tütün kullanımı ve

maternal hastalıklar bu dönemde otizm patogeneğinde sorumlu tutulan başlıca çevresel risk faktörleridir (65).

Perinatal ve postnatal risk faktörleriyle ilgili yapılan bir meta-analizde ise, sezaryen doğum, gestasyonel yaşın ≤ 36 hafta olması, spontan doğum, indüklenmiş doğum, doğum eyleminin olmaması, makat geliş, preeklampsi, fetal distres, düşük doğum ağırlığı, neonatal hemoraji, bebeğin cinsiyetinin erkek oluşu ve beyin anomalileri otizm riski artışıyla ilişkiliyken, ≥ 4 parite (doğum) sayısı ve bebeğin cinsiyetinin kız olması otizm için koruyucu faktörler olarak bulunmuştur (66).

4.1.5. Klinik Görünüm

OSB semptomlarının görünümü, cinsiyet, yaş, bilişsel düzey ve eşlik eden zihinsel sağlık sorunları gibi bireysel özelliklere göre değişiklik gösterme eğilimindedir. Bu nedenle tanı sürecinin davranışı ve OSB'yi anlamaya yönelik gelişimsel bir bakış açısını yansıtmayı önerilmektedir (67).

Belirtiler tipik olarak bebeklik döneminde ortaya çıkmakta ve sıklıkla erken çocukluk döneminde tanı konulmaktadır. Sistemik incelemeler, OSB tanısı alan çocukların %85'inin gelişimsel endişelerinin 3 yaşından önce bildirildiğini, ancak yalnızca %40 ila %45'inin bu yaşa kadar kapsamlı bir erken tanı aldığını ve ortalama tanı yaşının 4 ila 5 yaş arasında olduğunu bildirmektedir (68).

Araştırmalar, OSB'nin tanımlayıcı gözlemlenebilir davranışsal özelliklerinin 6 aydan daha küçük bebeklerde güvenilir bir şekilde ayırt edilemediğini göstermektedir. Bazı çocuklar yaşamın ilk yılında semptomlar sergileyebilirken, daha yaygın olan semptom modeli, tipik veya hafif gecikmelerle başlayan erken bebeklik dönemini takiben OSB ile ilişkilendirilen atipik davranışların ortaya çıkmasını içermektedir (69). Bu davranışlar 2-3 yaşları arasında belirgin hale gelmektedir. Bu dönemdeki temel belirtiler arasında dil gelişiminde gecikme, göz teması kurmama, kendi isimlerine verilen tepkilerde azalma, anormal sosyal davranışlar, zayıf oyun becerileri (özellikle az hayal gücü ve daha çok neden-sonuç ilişkisi odaklı oyunlar) yer almaktadır. Ayrıca, ebeveynler tarafından otizme özgü olmayan motor gecikmeler, dikkat/hiperaktivite veya uyku problemleri gibi şikâyetler de rapor edilmektedir (70).

Okul öncesi dönemde ortak dikkat eksikliği, istekte bulunmak veya dikkati yönlendirmek için işaret etmedeki eksiklikler, tipik jestlerin kullanımının azalması veya olmaması, akran etkileşimlerinde zayıf talepler veya tepkiler, taklit ve hayal gücü temelli oyunlara ilgisizlik gibi özellikler görülmektedir. Azalmış göz teması, yaşam boyu görülen temel bir özellik olarak, bu dönemde de görülebilmektedir (71).

Tekrarlayan davranışlarla ilişkili olarak, OSB'nin en erken belirtilerinden bazıları, nesnelerin tekrar tekrar kullanılmasıyla ilgilidir (örneğin, nesnelerin döndürülmesi, tekrar tekrar düşürülmesi veya sıralanması gibi). Erken çocukluk döneminde tekrarlayan motor davranışlar yaygın olup; el ve parmaklarını içeren tekrarlayıcı hareketlerin, tüm vücut hareketlerinden daha önce ortaya çıktığına dair kanıtlar bulunmaktadır. İfade dil becerisine sahip çocuklar, kendilerine özgü bir dil kullanabilir ve ani veya gecikmeli ekolali (başkalarının konuşmalarını tekrar etme), zamirlerin yanlış kullanımı ("ben" yerine "sen" gibi) gibi bazı tekrarlayıcı veya klişe konuşma kalıpları sergileyebilirler. Bununla birlikte, OSB'li bazı küçük çocuklar, çocuklar, çamaşır makineleri veya elbise askıları gibi sıra dışı nesnelere aşırı ilgi gösterebilir veya bu nesnelerle takıntılar geliştirebilirler. Küçük çocuklarda aynılık takıntısı veya küçük değişikliklere karşı zorluklar, tekrarlayıcı motor davranışlara ve nesne kullanımına göre daha az yaygındır. Bu dönemde, olağandışı duyuşsal ilgiler de sıkça görülen bir belirtidir; tipik gelişim gösteren çocuklara kıyasla daha fazla işitsel, görsel, dokunsal, tat veya koku hassasiyeti deneyimleyebilirler (69).

OSB'li çocuklar, normal gelişen çocuklar gibi, büyüdükçe yeni beceriler geliştirir ve öğrenirler, ancak OSB'li çocukların gelişimsel yörüngeleri değişkenlik göstermektedir. Genel olarak zekâ puanlarının sabit kalma veya artma eğiliminde olduğu; davranışsal belirtilerin ise çocukluk, ergenlik ve hatta yetişkinlik boyunca azalma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (72,73).

4.1.6. Komorbidite

OSB tanısı konmuş bireylerin yaklaşık %70'inde en az bir psikiyatrik bozukluğun bulunabileceği, %40'ının ise iki veya daha fazla psikiyatrik bozukluğa sahip olabileceği tahmin edilmektedir (74). Bu yüksek eş zamanlı hastalık sıklığının, ortak patofizyoloji, otizmin ikincil etkileri, ortak semptom alanları, etiyolojik mekanizmalar veya örtüşen tanı kriterleri gibi bir dizi nedenle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (41). Eşlik eden psikiyatrik ve nörolojik

durumların bireyin tedavi ihtiyaçları, işlevsel durumu ve prognozu üzerinde önemli bir etkisi olabilir. Genel olarak, komorbid durumların sayısı arttıkça bireyin işlevselliğindeki bozulmanın da artabileceği düşünülmektedir (75).

OSB'ye en sık eşlik eden psikiyatrik bozukluklar arasında dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, bilişsel yetersizlik, anksiyete bozuklukları, depresif bozukluklar ve uyku bozuklukları bulunmaktadır (76). OSB ile sıklıkla birlikte görülen zihinsel yetersizliğe dair hem epidemiyolojik hem de klinik veriler, bu bireylerin yaklaşık yarısının ortalama veya daha yüksek bir zekâ seviyesine sahip olduğunu ve zihinsel yetersizlik oranlarının son 50 yılda %70'ten %30-40'a düştüğünü göstermektedir. Bu durumun, hastalığın heterojenitesindeki artışla birlikte taksonomik değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (77).

Yakın zamanda yapılmış olan bir meta-analizde, OSB'ye eşlik eden tanıların yaygınlık oranları; dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu için %28, anksiyete bozuklukları için %20, uyku-uyanıklık bozuklukları için %13, yıkıcılık, dürtü kontrolü ve davranış bozuklukları için %12, depresif bozukluklar için %11, obsesif kompulsif bozukluk için %9, bipolar bozukluklar için %5 ve şizofreni spektrum bozuklukları için %4 (75).

4.1.7. Tedavi

OSB'li çocuklardaki yüksek heterojenite dikkate alındığında OSB'nin tedavi edilip edilemeyeceği ve ne ölçüde tedavi edilmesi gerektiği tartışmalı bir konudur. OSB'li bireylerin yetenek ve becerilerini ve yaşam kalitesini iyileştirmeye yönelik birçok yaklaşım mevcuttur. Bu yaklaşımlar aileleri, klinisyenleri ve eğitimcileri kapsamaktadır. Ancak belirli bir müdahalenin olumlu sonuçlarına ve bu iyileştirmelere yol açan mekanizmalara ilişkin mevcut bilgiler yetersiz olarak değerlendirilmektedir (78).

4.1.7.1. Davranışsal Müdahaleler

Şiddete ve komorbiditeye bağlı olarak birçok müdahale yaklaşımı mevcuttur ancak bu yaklaşımlardan yalnızca birkaçı kanıtlanmış faydalarla 'kanıta dayalı' olarak kabul edilir. Otistik bireylerin farklı semptomları ve işlevsellik düzeyleri bireyselleştirilmiş tedavileri gerektirir.

Tedavinin mümkün olan en kısa sürede, tanı konulduktan hemen sonra ve hatta tanıdan şüphelenildiğinde sağlanmasının önemi konusunda fikir birliği vardır (78).

Uygulamalı Davranış Analizi (Applied Behavior Analysis, ABA) yaygın olarak kullanılan kanıta dayalı yaklaşımlardan biridir. ABA müdahaleleri hedef davranışın yeniden koşullandırılması ilkesine göre çalışır. Temel prensip, belirli beceri veya etkinliklerin küçük parçalara ayrılarak, bunların pekiştirme yoluyla aşamalı ve sistematik bir şekilde öğretilmesidir (79). TEACCH (Treatment and Education of Autistic and Related Communication-Handicapped Children), erken müdahale için ABA ile birlikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yaklaşımda, çocukların ilgi alanları ve görece güçlü yönleri göz önüne alınmakta ve çevre düzenlemesiyle çocukların beceri kazanımına yardımcı olmak amaçlanmaktadır (80).

Denver Modeli, Erken Başlangıç Denver Modeli (ESDM), DIR/Floortime (Developmental, Individual Differences, Relationship-Based Model), RDI (Relationship Development Intervention) ve RT (Responsive Teaching) gibi gelişimsel modeller, emosyonel ilişki kurma, emosyonel regülasyon, sosyal iletişim ve çeşitli bilişsel yetenekler gibi çocuğun gelişimi için gerekli olan becerilerin öğretilmesine odaklanır. Terapistler tipik gelişim gösteren çocukların gelişim sırasını takip ederek özellikle taklit, duyguları anlama ve paylaşma, zihin teorisi ve sosyal algı düzeyindeki eksiklik alanlarına odaklanmaktadır. Müdahaleler, çocuklar ve yetişkinler arasında sıcak bir ortam ve olumlu bir ilişki yaratmayı amaçlamaktadır (78).

4.1.7.2. Farmakolojik Tedaviler

Günümüzde OSB'nin temel semptomlarının tedavisi için onaylanmış herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Farmakolojik tedaviler, davranış terapileri ile kontrol altına alınamayan durumlar, uyku-yeme sorunları ve komorbid psikopatolojiler için kullanılmaktadır. Otizmlili çocuklar, psikofarmakolojik ajanların yan etkilerine, tipik gelişim gösteren akranlarına kıyasla genellikle daha duyarlıdır. Bu nedenle, farmakolojik tedavilerin potansiyel fayda ve risklerinin birey bazında değerlendirilmesi önerilmektedir. (81).

OSB ile ilişkili irritabilite tedavisi için, atipik antipsikotik olan risperidon ve aripiprazol Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır (82,83). OSB'li çocuklarda uyku sorunları sıklıkla bildirilmekte olup, bu durum davranışlarını, günlük işlevlerini ve aile yaşamlarını etkileyebilmektedir. Davranışsal ve çevresel uyku

müdahalelerine yeterli yanıt alınamadığı durumlarda, genellikle iyi tolere edilen ve düşük yan etki insidansına sahip olan melatonin kullanımını önerilmektedir (84).

4.2. Otizm ve Uyku

4.2.1. Uyku Mimarisi

Uyku bir zamanlar nispeten pasif bir hareketsizlik durumu olarak düşünülürken; son birkaç on yılda nörolojik ve genel sağlık için gerekli olan bol miktarda beyin aktivitesinin olduğu özenle düzenlenmiş süreçler olduğu ortaya çıkmaya başlamıştır (85).

Uygunun işlevleri henüz bütünüyle anlaşılmış olmasa da, optimal beyin gelişimi, bilişsel işlevlerin sürdürülmesi, potansiyel toksinlerin temizlenmesi, bağışıklık tepkilerinin güçlendirilmesi ve kardiyovasküler sağlığın korunması gibi önemli rolleri olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (86). "Sinaptik homeostaz hipotezi" olarak bilinen teori, uyku sırasında sinaptik güçlenme ve zayıflamanın dengeli bir şekilde düzenlenmesinin, beyin plastisitesini korumak ve optimal işlevselliğini sağlamak için hayati öneme sahip olduğunu ve uygunun, beyin plastisitesi ve öğrenme yeteneği için gereken bir bedel olduğunu öne sürmektedir. (85).

Uyku-uyanıklık döngüsü, vücudun 24 saatlik bir zaman diliminde farklı zihinsel durumlar arasında geçiş yapmasıyla ifade edilir. Uyanıklık, Hızlı göz hareketlerinin olmadığı derin uyku (İngilizce: non-rapid eye movement, kısaca **NREM**) ve Hızlı göz hareketlerinin olduğu uyku (İngilizce: rapid eye movement, kısaca **REM**). Klinik araştırmalarda sıklıkla kullanılan ve uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesini güvenilir bir şekilde anlamak için iyi bir çerçeve sağlayan iki süreçli uyku düzenleme modeli, uygunun homeostatik ve sirkadiyen süreçler tarafından yönetildiğini öne sürmektedir: Gün boyunca uykululuğun birikmesini temsil eden uykuya bağlı homeostatik süreç (Process S) ve uykudan bağımsız sirkadiyen süreç (Process C). Modele göre bu iki sürecin birleşik etkisi uyku eğilimini, uyku süresini ve uygunun zamanlamasını belirlemektedir. Basit bir ifade ile, ilk süreç uykuya dalma baskısına neden olurken, ikincisi uygunun günlük ritmini belirlemektedir. Homeostatik S Süreci, uykuyu tetikleyen maddeler (somnojenler yani adenosin, interlökin-1, TNF-alfa, prostaglandin D2 ve GH salgılayan faktör) yoluyla uykuyu etkiler. Bunun tersine, sirkadiyen C Süreci ışık, hormonal ritimler, sosyal ipuçları, sıcaklık ve saat genlerinden gelen genetik bilgilerle ilişkilidir. İki

süreçli model bağlamında, uyku kaybına verilen homeostatik yanıt, yani uyku yoksunluğundan sonra uykunun geri gelmesi, uyku düzeninin esas bir bileşeni olarak kabul edilmektedir (87).

4.2.2. Otizmde Uyku Sorunları

Uyku sorunları, otizm tanısı konulmadan önce dahi otizmlı çocukların ebeveynleri arasında en yaygın bildirilen şikâyetlerden biridir. Otizmlı çocukların %40-80'inin bir tür uyku bozukluğuna sahip olduğu düşünülürken, tipik gelişim gösteren çocuklarda bu oran %25-40 olarak bildirilmiştir (88). Benzer şekilde ergenlik ve yetişkinlikte de bu sorunların yaygın olduğu bilinmektedir (89,90). Erken çocukluk döneminde gelişen uyku sorunlarının genellikle ergenlik döneminde devam ettiği, ancak uyku sorunlarının türlerinin tipik olarak yaşla birlikte değiştiğine dair kanıtlar mevcuttur (91).

OSB'deki uyku sorunları; insomnia, parasomnia, uykuda solunum bozuklukları, sirkadiyen ritim bozuklukları, gündüz uykululuğu ve/veya uyku hareketi ile ilişkili bozuklukları içerir. Ebeveynler tarafından en yaygın olarak uykuyu başlatma ve sürdürmede güçlükler, sık ve uzun süreli gece uyanmaları, sabah erken uyanma ve düzensiz uyku-uyanıklık döngüsü sorunları bildirilmiştir. Polisomnografi ile yapılan nesnel değerlendirmelerde ise, nörotipik kişilerle karşılaştırıldığında, OSB'li bireylerde uykuya dalma süresinde uzama, toplam uyku süresinde azalma, daha düşük uyku verimliliği ve yoğun REM uykusu dönemlerinde azalmış REM sıklığı gösterilmiştir. Ayrıca uyku sorunları bildirilmeyen OSB'li çocukların bile objektif değerlendirmelerde zayıf uyku kalitesi deneyimlediğine ve otizmlı çocuklarda daha yüksek oranda REM uykusu davranış bozukluğu olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (92)

Uyku ile ilgili sorunların zihinsel ve fiziksel sağlık üzerinde önemli etkilerinin otizmlı bireylerde daha belirgin olabileceği düşünülmektedir. Tekrarlayan uyku kesintilerinin, OSB'li çocuklarda nöral gelişim sürecini olumsuz etkilediği düşünülmektedir (93). Birçok araştırma, OSB'deki uyku sorunlarının temel OSB belirti şiddeti, saldırganlık, kendine zarar verme, hiperaktivite ve dikkat problemleri, adaptif işlevsellik ve gastrointestinal semptomlar ile ilişkilendirildiğini göstermektedir. Otizme eşlik eden anksiyete veya depresyon durumlarında da çocukların uyku problemleri ile daha sık karşılaştığı bilinmektedir (94–97). Ayrıca uyku bozukluklarının sadece çocuğun fizyolojisi ile sınırlı olmadığı ebeveynlerin sağlığını ve refahını da etkileyebildiği gösterilmiştir (98). Otizmlı çocuklarda uykunun iyileştirilmesinin ebeveyn stresini azaltabileceği ve ailenin işlevselliğini geliştirebileceği öne sürülmektedir (99).

OSB'li bireylerde çeşitli uyku sorunlarının varlığı göz önüne alındığında, uyku sorunlarının eş zamanlı bir semptom olarak işlev görebileceği, OSB'deki nörobiyolojik anormalliklerden kaynaklanan bir sonuç olabileceği veya klinik bir fenotip olabileceği düşünülmektedir (100).

Giderek artan sayıda literatür, otizmde uyku bozukluklarını, anormal sinirsel işleyişin üçüncü bir göstergesi ve dolayısıyla OSB fenotipinin bir özelliği olarak bildirmektedir (90). Bazı araştırmacılar, uykunun daha sonra OSB tanısı alan çocuklar için gelişimsel bir aşamanın parçası olabileceğini öne sürmektedir. Birkaç büyük kohort çalışması, OSB'nin davranışsal belirtilerinin başlangıcından önce uyku problemleri olduğunu göstermektedir (101–103).

OSB'deki uyku sorunlarının nörobiyolojik, tıbbi, davranışsal ve kültürel birçok farklı mekanizması olması muhtemeldir. OSB'nin temelinde yatan biyolojik ve davranışsal faktörlerin, çocukları hem eksojen hem de endojen stres faktörlerine karşı daha duyarlı hale getirerek OSB'li çocuklarda uyku sorunlarına neden olabileceği düşünülmektedir (4).

OSB'deki uyku sorunlarının olası endojen nedenleri dört kategoride sınıflandırılabilir.

1) Sinaptik protein anormallikleri

Uyku ve sinaptik işlevlerin birbirine sıkı sıkıya bağlı olduğu bilinmektedir. Sinaptogenez ve sinaptik plastisite için iyi bir uykunun gerekli olduğu düşünülmektedir. Neurexin/Neuroligin/Shank sinaptik protein kompleksinin fare modellerinde uyku mimarisini ve saat geni ekspresyonunu düzenlediği kanıtlanmıştır. Aynı zamanda Neuroligins, Neurexin ve Shank3'ün OSB etiyojisinde rol oynadığı da gösterilmiştir. Bu bulgular, sinaptik proteinlerin düzensizliği aracılığıyla uyku bozuklukları ile otizm arasında potansiyel bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir (93).

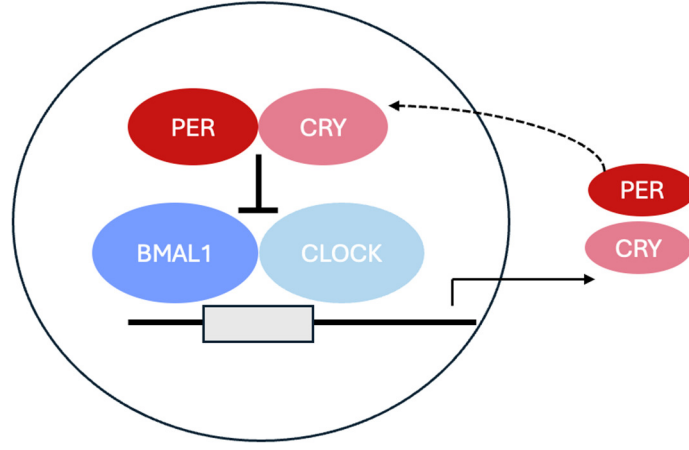
2) Duyusal düzensizlik ve artan uyarılma

Bu durum, bilişsel uyarılma ve fizyolojik uyarılma olmak üzere iki hipotezle açıklanmaktadır. OSB'de artan kaygıya bağlı olarak bilişsel uyarılmanın artmasının uyku gecikmesini artırabileceği veya OSB'li çocuklarda düşük duyuşal eşikler nedeniyle çevresel uyaranlara artan tepkilerin uykuya dalmada veya uykuyu sürdürmede zorluklara yol açabileceği düşünülmektedir (4).

3) Sirkadiyen uyku bozuklukları

Sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde memelilerde, ana saat (pacemaker), anterior hipotalamusta bulunan ve suprakiazmatik çekirdek (SCN) adı verilen bir çift grup halinde yaklaşık 20.000 aktif nöron görev alır. SCN'den gelen ritmik çıktı, transkripsiyon-translasyon geri bildirim döngüleri ve ritmik nöronal aktivite ile sürdürülür. Fotik (ışıkla ilgili) ve fotik olmayan (beslenme, davranışsal uyarılar vb.) çevresel sinyaller, bu içsel ritmi ayarlayarak SCN'nin sirkadiyen ritmini 24 saatlik periyodikliğe uygun hale getirmektedir. Fotik ve fotik olmayan uyarılar arasında doğal ışık en güçlü senkronize edici olarak tanımlanmaktadır. Kısaca, sirkadiyen sistem, hipotalamik suprakiazmatik çekirdekte bulunan bir saatin, vücutta dağıtılan periferik saatleri senkronize etmek veya sürüklemek için pacemaker olarak görev yaptığı hiyerarşik bir sistem olarak kavramsallaştırılmaktadır (14,104).

Retinaya ışık gelmesi ile “retinohipotalamik yol” adı verilen bir sinir demeti üzerinden SCN aktive olur, diğer beyin bölgelerine ve çevresel osilatörlere ritmik çıktılar göndererek canlının vücut ritimlerinin düzenlenmesini sağlar (105). Sirkadiyen ritmin sürdürülmesi, 24 saat devam eden transkripsiyonel-translasyonel geribildirim döngüsü temelinde gerçekleşir. Bu ana geri bildirim döngüsü, çekirdek saat genler (clock genler) olan Clock, Bmal 1, Periyod [Per 1-2], Cryptochrome (Cry 1-2) genleri ile düzenlenmektedir. Memelilerde, Clock ve Bmal1 genlerinin transkripsiyonu ile CLOCK ve BMAL1 transkripsiyon faktörleri oluşmaktadır. Bu faktörler, temel heliks-döngü-heliks (basic helix-loop-helix) alanları aracılığıyla dimerler oluşturur. Dimerler daha sonra diğer iki genin (*Per* ve *Cry*) transkripsiyonunu indükleyerek PER ve CRY proteinlerini üretir, bunlar da dimerleşir ve ardından CLOCK ve BMAL1 ekspresyonunu inhibe ederek kendi üretimlerini azaltır. PER ve CRY zamanla bozularak bu döngüyü yeniden başlatır (Şekil1) (14).



Şekil 4.1. Çekirdek Saat Genlerinin Feedback Döngüsü Şematik Gösterimi

Sirkadiyen ritmin bozulması birçok fizyolojik sürecin senkronizasyonunun bozulmasına yol açabilir. Buna artan inflamatuvar aktivite ve azalan immünolojik savunma, nöroendokrin stres tepkilerinin anormal işleyişi, reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi, bozulmuş nörotransmisyon ve sinaptik plastisite dahildir. Tüm bu değişikliklerin OSB'de patobiyolojik önemi vardır (106). Sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde rol oynayan saat genlerinin varyantları ile OSB arasındaki ilişki birçok çalışma tarafından desteklenmektedir. Saat genleri ve OSB arasındaki ilişkiye dair ilk hipotez saat geni anomalilerinin OSB gelişimi ve özellikle iletişim bozuklukları üzerinde önemli etkileri olabileceği önerisi Wimpory ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır (107). Sonraki araştırmalarda OSB'de çoklu saat geni de novo fonksiyon kaybı varyantları bulunmuştur (15–18). *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Nr1d1* ve *Rora* dahil olmak üzere doğrudan *Bmal1* tarafından düzenlenen insan saat genleri, OSB risk genleri olarak tanımlanmış ve SFARI [Simons Foundation Autism Research Initiative] genlerine dahil edilmiştir (19). *Bmal1*, aynı zamanda genel popülasyon örnekleminde insan sosyalliği ile ilişkili genler arasında gösterilmiştir (108). *Bmal1* yanlış anlamlı mutasyonu OSB'de tanımlanmıştır ve bu bozulmanın OSB'de rol oynayabileceğini öne sürülmüştür (18). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, *Bmal1* silinmesinin farelerde *Bmal1* protein seviyelerinde düşüşe yol açarak önemli otizm benzeri fenotiplere neden olduğunu gösterilmiştir (109).

4) Anormal uyku düzenleyici hormonlar

Melatonin epifiz bezi tarafından, asetilserotonin O-metiltransferaz (ASMT) enzimi aracılığıyla serotoninden sentezlenen bir hormondur ve uyku-uyanıklık programlarının düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. Parlak ışıkla bastırılır ve karanlığa tepki olarak serbest

birakılır. Melatonin salgılanmasının başlangıcı veya yükselişi alışılmış yatma zamanından yaklaşık iki saat önce meydana gelir (5).

Melatonin, iki G proteinine bağlı reseptör aracılığıyla SCN sirkadiyen saati üzerinde doğrudan etkiye sahiptir. Uyku fazı ve süresi, melatonin döngüsünün fazı tarafından belirlenir. Bununla birlikte melatoninin anti antiinflamatuvar ve antioksidan rolleri ile nöroprotektif bir rolü olduğu gösterilmiştir (5).

Melatonin ölçümleri, insan sirkadiyen ritminin en önemli çevresel göstergesi olarak kabul edilmektedir. Kanda veya tükürükte ölçülen melatoninin seri örneklemesi, seviyelerin bazal seviyenin üzerine çıktığı zaman olan loş ışık melatonin başlangıcını (DLMO) belirleyerek sirkadiyen zamanlamayı değerlendirmek için kullanılabilir (6). Bu nedenle DLMO ölçümü, sirkadiyen ritim uyku bozukluklarının değerlendirilmesinde değerli bir araçtır. DLMO tükürükteki melatonin konsantrasyonunun 3-5 pg/ml'ye ulaştığı zaman olarak tanımlanır ve bunun uyku başlangıcından 2-3 saat önce gerçekleşmesi beklenmektedir (110).

OSB'li bireylerin idrar, serum ve plazmasında daha düşük melatonin ve onun ana metaboliti olan idrar 6-sülfatoksimeleatonin seviyeleri bulunmuştur (7-9). 14 otizmlı çocuk ile yapılan bir çalışmada genel olarak düşük gece melatonin seviyeleri ve gündüz saatlerinde konsantrasyonda keskin bir artış olduğu rapor edilmiştir (10). OSB'de DLMO değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmakta olup, bu çalışmaların birçoğu farklı sonuçlar elde etmiştir; bazıları gecikmiş DLMO bulmuşken diğerleri ise herhangi bir fark gözlemlememiştir, bu durum kesin sonuçlara ulaşmayı engellemektedir (11-13).

OSB'deki melatonin anormalliklerinin altında yatan mekanizmalar halen araştırılmakta olan bir konudur. Melatonin ile ilişkili genlerdeki, melatonin sentez ve metabolizmasındaki anormalliklerin OSB'de düşük melatonin düzeylerinin bir nedeni olabileceği düşünülmektedir (111). Ayrıca melatoninin anti-oksidatif ve anti-inflamatuvar etkisinin, otizmin etiyolojik mekanizmasıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (112).

4.3. Sirtuinler ve Sirkadiyen Ritim

Sirtuinler dünyadaki tüm yaşam formlarında yaygın olarak bulunan oldukça eski proteinlerdir. İlk olarak *Saccharomyces cerevisiae*'de keşfedilen SIR2 (Silent information regulator 2) geninin, genom istikrarsızlığını baskılayarak tomurcuklanan mayanın ömrünü

uzatıldığı gösterilmesinden bu yana, Sirtuinler olarak bilinen SIR2 benzeri genlerin, bitkiler, bakteriler ve hayvanlar da dahil olmak üzere çoğu organizmada bulunduğu ve bunların bir organizmanın sağlığını ve hayatta kalmasını desteklemede anahtar rol oynadıkları gösterilmiştir (113).

Sirtuinler sınıf III histon deasetilazlar (HDAC) olarak kategorize edilir (113). Histon deasetilazlar, spesifik promotörler içindeki lizin kalıntılarından asetil gruplarını çıkararak genin susturulmasına yol açar.

Literatürde en belirgin artan yaşam süresiyle ilişkilendirilmiştir. Giderek artan sayıdaki araştırmalar sirtuinlerin evrimsel olarak korunmuş bir yaşlanma/uzun ömür düzenleyicisi olarak önemini ortaya koymuştur (114). Çok sayıda hedef proteinin SIRT'ler tarafından aktivitesinin değiştirilmesi ile glikoz ve lipid metabolizması, mitokondriyal biyogenez, DNA onarımı, oksidatif stres, apoptoz ve inflamasyon dahil olmak üzere birçok temel hücresel fonksiyonun düzenlenmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (115). Bu nedenle SIRT'ler artık hücresel fizyolojinin ana düzenleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir (116).

Sirtuin 1, sirtuin ailesinin en çok araştırılan ve en iyi bilinen üyesidir (117). İnsanlarda SIRT1, mayadan türetilen Sir2'nin homologudur (118). SIRT1'in ekspresyonu erken embriyonik gelişim sırasında zirve yapar ve yaşlanma ile patolojik değişiklikler nedeniyle zamanla azalır (119). Beyin, karaciğer, kalp, iskelet kası, pankreas ve yağ dokusu dahil olmak üzere çeşitli insan doku ve organlarında yaygın olarak eksprese edilir. NF- κ B, p53, Ku70, FOXO1, FOXO3, FOXO4, Hipoksi ile indüklenebilir faktör-1a (HIF-1a), HIF-2a, PGC-1a ve STAT3 gibi çok çeşitli substratları deasetilleyebildiği gösterilmiştir. Bu geniş hedef aralığı, SIRT1'in birçok fizyolojik fonksiyonu düzenleme konusunda güçlü bir kapasiteye sahip olduğunu yansıtmaktadır (120).

SIRT1, beyinde en fazla bulunan ve en yaygın şekilde ifade edilen iki sirtuinden biridir. SIRT1, nöral kök ve progenitör hücrelerin yanı sıra olgun nöronlarda, mikroglia ve astrositlerde eksprese edilmektedir (22). Sirtuinlerin nöronal gelişim sırasında birçok önemli fonksiyona sahip olduğu, akson uzaması, nörit büyümesi ve dendritik dallanma yoluyla beyin yapısını ve nöronal progenitör hücrelerin farklılaşmasını etkilediği gösterilmiştir (121). Yetişkin beyinde ise sinaptik plastisite, bilişsel işlevler, öğrenme ve hafıza fonksiyonlarının modülasyonu için gerekli olduğu kanıtlanmıştır (122,123). Hayvan ve hücre kültürü modellerinde, SIRT1'in beyinde inflamasyona ve oksidatif strese karşı koruyucu, nöroprotektif etkileri olduğu ortaya

konmuştur. Hipotalamusta önemli bir rol oynayarak sirkadiyen ritmi, endokrin fonksiyonu ve beslenme davranışlarını etkilediği gösterilmiştir (121).

Araştırmalardan elde edilen bulgular, SIRT1'in hem merkezi hem de çevresel sirkadiyen saat genlerinin önemli bir düzenleyicisi olduğunu göstermektedir. Bmal1, Per2 ve Cry1'in sirkadiyen transkripsiyonu için SIRT1'in gerekli olduğu bildirilmiştir. SIRT1'in, Clock-Bmal1 kompleksiyle sirkadiyen şekilde etkileşime girerek Per2'nin deasetilasyonunu ve bozulmasını desteklediği gösterilmiştir. SIRT1 deasetilaz aktivitesinin NAD⁺ bağımlılığı göz önüne alındığında, hücrel metabolizmayı sirkadiyen çekirdek saat mekanizmasına bağladığı öne sürülmüştür (20). Fare modellerinde Sirt1'in silinmesinin, sirkadiyen ritmin bozulmasına ve yeni bir aydınlık-karanlık döngüsüne uyum sağlanamamasına neden olduğu gösterilmiştir (24). Ayrıca, sirkadiyen ritimde önemli rol oynayan melatonin ile sirtuin ilişkisine dair giderek artan sayıda çalışma bulunmaktadır. SIRT1'in, melatoninin hücrel etkilerinin ikincil bir aracısı olarak işlev gördüğü; SIRT1'in inhibisyonu veya yıkılması durumunda melatonin etkilerinin ortadan kalktığına dair kanıtlar mevcuttur (124).

Sirtuinlerin, melatonin sentezindeki enzimlerin aktivitesini etkileyerek melatonin üretimini düzenleyebileceği ve böylece biyolojik saat ve uyku düzenlenmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, çeşitli hücre ve hayvan modellerinde yapılan birçok çalışma, melatonin tedavisinden sonra özellikle SIRT1'de aktivite artışı olduğunu bildirmektedir. Bu durum, melatoninin sirtuin aktivitesi aracılığıyla hücrel yaşlanmayı azaltabileceği yönünde bir öneriyi desteklemektedir (124).

4.3.1. Sirtuin1 ve Nöropsikiyatrik Hastalıklar

Alzheimer hastalığı ile sirtuinler arasındaki ilişkiye dair literatürde çok sayıda çalışma, Alzheimer hastalarında SIRT1 düzeyinin Hafif Bilişsel Bozulma (Mild Cognitive Impairment) ve geriatrik kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede azaldığını göstermektedir. Bu bulgular, SIRT1'in Alzheimer hastalığının erken evrelerinde öngörücü bir belirteç olarak kullanılmasına temel sağlamaktadır (125–127). SIRT1'in, A β ve tau metabolizması, hücrel ve kolesterol metabolizması, inflamasyon ve sirkadiyen ritim gibi Alzheimer hastalığı ile ilişkili çeşitli biyolojik süreçlerle bağlantılı olduğuna dair çeşitli fonksiyonel kanıtlar sunulmuştur (128). Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen giderek artan sayıda kanıt, SIRT1, uyku ve Alzheimer hastalığı arasında anlamlı ve karmaşık bir ilişkiyi desteklemektedir (24).

Sirtuin ve şizofreni ilişkisine dair literatürde birkaç çalışma ile SIRT 1 geni varyasyonları ile şizofreni arasında ilişki gösterilmiştir (129,130). Şizofrenide Sirtuin geninin varyasyonlarının Sirkadiyen ritmleri ve/veya Dopamin sinyalini bozabileceğini, dolayısıyla hastalık patogeneze ve/veya ifadesine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (25). Düşük BDNF ve SIRT1 konsantrasyonlarının şizofreni hastalarında depresyonun ortaya çıkmasında sorumlu olabileceğini düşündüren kanıtlar ortaya konulmuştur (130).

Otizm ve Sirtuin1 ilişkisini doğrudan klinik olarak değerlendiren çalışma olmamakla birlikte; OSB hastalarının hücre kültürlerinde yapılan bir çalışmada SIRT1 ve PGC-1 α gen ve protein düzeylerinde azalma gösterilmiş olup mitokondriyal oksidatif stresin OSB'li çocukların önemli bir alt grubunu etkileyebileceğini SIRT1/PGC-1 α sinyal yolunun OSB için umut verici bir tıbbi tedavi olabileceği öne sürülmüştür (26). Biyomedikal değeri yüksek bir flavanoid olan baicalinin, OSB fare modellerinde beyin dokularındaki SIRT1 seviyesini yükselterek ve antioksidan savunma mekanizmalarını onarması OSB'de umut verici bir prelinik terapötik yolak önerilmiştir (131). Benzer şekilde OSB fare modellerinde doğal bir polifenol olan Resveratrol uygulamasından sonra OSB benzeri davranışların iyileşmesinin, SIRT1 ekspresyonundaki bir artıştan kaynaklanmış olabileceği önerilmiştir (132).

OSB ile ortak etiyopatogeneze dair bulguların olduğu Şizofreni, Alzheimer gibi nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkisi açıkça ortaya konmuş olan Sirtuin1 molekülü; daha önce otizmlili hastalarda literatürde yalnızca bir çalışmada, deneysel olarak oluşturulan mitokondriyal oksidatif stres koşulunda, hücre kültürü düzeyinde incelenmiş ve Sirtuin1 düzeyini artıran bileşikler ile yapılan prelinik çalışmalarda otizm benzeri davranışların iyileştiği gösterilmiştir.

Bu çalışmada; sirkadiyen ritm başta olmak üzere otizmin etiyopatogenezinde işaret edilen nöroinflamasyon, oksidatif stres gibi birçok yolakta önemli rol oynayan ve daha önce otizmle klinik olarak ilişkisi araştırılmamış olan Sirtuin1 molekülünün; sirkadiyen ritm ve uyku ile ilişkilendirilerek incelenmesi amaçlanmıştır.

Araştırmamız, OSB'de uyku problemlerinin altında yatan biyolojik mekanizmaları anlama yolunda yeni bir adım olarak nitelendirilebilir. Bu çalışma ile OSB'de uyku sorunlarına biyolojik bir bakış açısı sunarak, moleküler düzeydeki ilişkilere dair bakış açımızı genişletmeyi hedeflemekteyiz.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Örneklem Seçimi

Çalışma; “Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” tarafından 9 Kasım 2023 tarihinde onaylanmıştır (Karar No: İ10-686-23). Etik kurul onayının alınmasının ardından Mart 2024- Temmuz 2024 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları (AÜÇERSAH) polikliniğine başvuran DSM-5 tanı ölçütlerine göre ‘Otizm Spektrum Bozukluğu’ tanısı konulan ve çalışma grubu için belirlenen dahil edilme ölçütlerini karşılayan 3-10 yaş arası 20 çocuk ‘OSB grubu’ olarak çalışmaya dahil edilmiştir. AÜÇERSAH polikliniğine başvurmuş çocuklar ya da başvuran ailelerin yakınları arasından, çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra katılmaya gönüllü olan, DSM-5 tanı kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik tanı almayan, kontrol grubu için belirlenen dahil edilme ölçütlerini karşılayan OSB grubuyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilen 3-10 yaş arası 20 çocuk ise, ‘kontrol grubu’ olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen çocukların ebeveynlerine çalışma hakkında bilgi verildikten sonra, çalışmaya katılmayı kabul eden ebeveynlerden yazılı onam alınmıştır. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formları Ek-1’de sunulmuştur. Çalışmanın finansal desteği ‘Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü’ tarafından sağlanmıştır.

5.2. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Otizm Grubu için Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. DSM-5 kriterlerine göre ‘Otizm Spektrum Bozukluğu’ tanısı almak
2. 3-10 yaş aralığında olmak
3. Eşlik eden herhangi bir genetik, kronik tıbbi hastalık, nörolojik bozukluğa sahip olmamak
4. Herhangi bir ilaç tedavisi almamak

5. Son bir ay içerisinde herhangi bir enfeksiyon hastalığı geçirmemiş olmak
6. Bilişsel gelişmede gecikme tanısı dışında eşlik eden psikiyatrik bozukluk olmaması
7. Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak

Otizm Grubu için Dışlanma Kriterleri

1. Bakım veren/ebeveynlerin, yapılacak görüşmelere katılımını engelleyebilecek veya ölçekleri dolduramayacak zihinsel/bedensel engeli olması
2. Bakım veren/ebeveynlerin, yapılacak görüşmelere katılımını engelleyebilecek veya doldurulması istenen ölçekleri dolduramayacak düzeyde Türkçe bilmemesi

Kontrol Grubu Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 3-10 yaş aralığında olması
2. Tanı almış herhangi bir metabolik/immünolojik/psikiyatrik hastalık ve/veya genetik bozukluğa sahip olmamak
3. Herhangi bir ilaç tedavisi almamak
4. Son bir ay içerisinde herhangi bir enfeksiyon hastalığı geçirmemiş olmak
5. Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak

Kontrol Grubu Dışlanma Kriterleri

1. Bakım veren/ebeveynlerin, yapılacak görüşmelere katılımını engelleyebilecek veya ölçekleri dolduramayacak zihinsel/bedensel engeli olması
2. Bakım veren/ebeveynlerin, yapılacak görüşmelere katılımını engelleyebilecek veya doldurulması istenen ölçekleri dolduramayacak düzeyde Türkçe bilmemesi

5.3. Örneklem Büyüklüğü

Çalışmada primer değişken olan Sirtuin düzeyleri açısından 2 grup arasında 1 birimlik farkın ($SD=1,5$) (125) ve %80 güç ile belirlenmesi için toplam kişi sayısının 28 olması gerektiği hesaplanmıştır. Araştırılması planlan diğer molekül olan loş ışık melatonin başlangıçları açısından ise 2 grup arasında 2 birimlik farkın ($SD=2$), 2 grup bağımsız örneklemde çift yönlü hipotez kullanılarak (11), %80 güç ile belirlenmesi için toplam kişi sayısının 34 olması gerektiği hesaplanmıştır (effect size:0.80). Çalışma için her bir gruba 20 kişi olmak üzere toplam 40 kişi alınması planlanmıştır. Hesaplama G*Power 3.1.9.2. paket programı kullanılarak yapılmıştır.

5.4. Tanı ve Değerlendirme Süreci

Polikliniğimize başvuran ve OSB tanısı alan çocuklardan, otizm grubu için dahil edilme/dışlanma kriterlerini sağlayan ve çalışmaya katılmak için onamı alınmış olanlar, araştırmacı tarafından DSM-5'e dayalı tanısal görüşme ile değerlendirilmiştir. Otizm grubundaki çocuklara gelişim dönemine uygun olarak standardize bir gelişim veya zekâ testi yapılmıştır. Araştırmacı çocuk psikiyatristinin bu değerlendirmesinin ardından, bebek gözlem odasında, deneyimli çocuk psikiyatristleri ve psikologları tarafından çocuğun ileri tanısal değerlendirmesi yapılmıştır. Tanısal doğrulamanın ardından araştırmacı tarafından belirtilerin klinik gözlemiyle Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği [Ek 2] doldurulmuştur. Sonrasında otizm grubunun ebeveynleri ile görüşülerek Sosyodemografik Bilgi Formu [Ek 3] araştırmacı tarafından doldurulmuştur ve Çocukluk Uyku Alışkanlıkları Anketi [Ek 4] ve Sorun Davranışlar Kontrol Listesi [Ek 5] ebeveyn tarafından doldurulmuştur. Polikliniğimize başvuran, kontrol grubu için dahil edilme/dışlanma kriterlerini sağlayan ve çalışmaya katılmak için onamı alınan çocuklar; araştırmacı tarafından DSM-5'e dayalı tanısal görüşme yapılarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmelerin ardından çocuğun bebek gözlem odasında, deneyimli çocuk psikiyatristleri ve psikologları tarafından ileri tanısal değerlendirmesi yapılmıştır. Bütün bu değerlendirmeler sonrasında kontrol grubu dahil edilme/dışlanma kriterlerini sağlayan çocukların ebeveynleri ile görüşülerek sosyodemografik veri formu doldurulmuştur.

Çalışmaya katılan her iki gruptaki çocukların periferik venöz kan numuneleri; polikliniğimiz hemşireleri tarafından, açlık durumu fark etmeksizin, kırmızı kapaklı biyokimya tüpüne 10 cc alınmıştır. Alınan numuneler, biyokimyasal analizler için uygun koşullarda

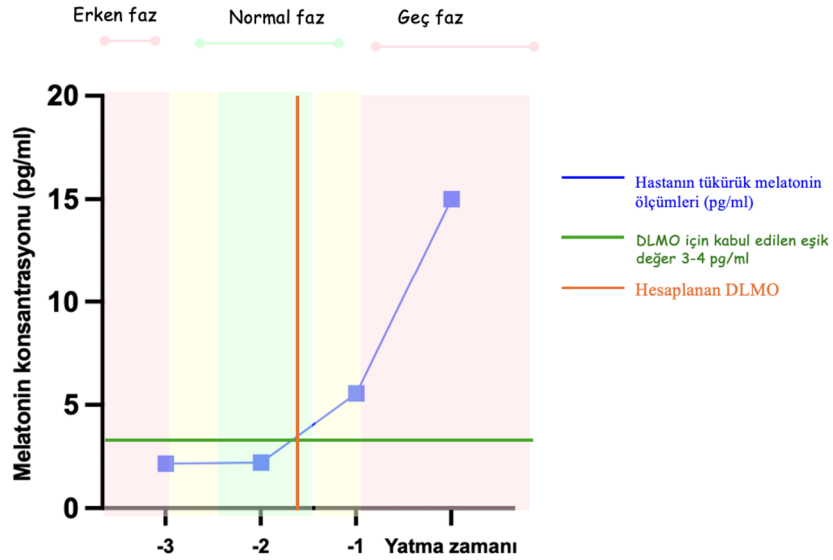
laboratuvara transfer edilmiş ve 3000xg rölatif santrifüj kuvvetinde 10 dakika kadar santrifüj edilerek elde edilen plazmalar ayrıldıktan sonra biyokimyasal analize kadar -80°C'de eppendorflarda saklanmıştır.

Mandrell ve arkadaşlarının 2018'de (133) çocuklar ve ergenler için ev koşullarında tükürük materyalininden melatonin değerlendirme metodolojisine ilişkin yayınladığı çalışma referans alınarak aileye kuralların anlatıldığı yönerge ve örneklerin toplanma tarihi ve saatini içeren bir çizelge oluşturulmuştur [Ek 6]. Toplama sırasında atıştırmalık alımını kısıtlama, çikolata ve muzdan kaçınma, toplamadan 30 dakika önce bir şey yememe, yemek yedikten veya içtikten sonra ağzın suyla çalkalanması, ibuprofen gibi steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar almama gibi belirli prosedürleri izlemeleri görüşmeci tarafından aileye anlatılmış aynı zamanda yönergede belirtilmiştir.

Loş ışıkta melatonin başlangıcının belirlenmesi için, çocukların yatma saatinden 3 saat önce başlayarak birer saat ara ile toplam dört kez olacak şekilde ebeveyn yardımı ile steril toplama kaplarına tükürmek suretiyle örnekler alınmıştır. Alınan her örneğin buzdolabı +4°C de muhafaza edilmesi sağlanarak ilk örnek alımından en geç 15 saat içerisinde hastaneye transferi sağlanmıştır. Laboratuvara ulaşan örnekler biyokimyasal analize kadar -80°C'de eppendorflarda saklanmıştır.

DLMO'nun tanımlanması literatürde yaygın bir hesaplama yöntemi olarak bilinen tükürükteki melatonin konsantrasyonunun 3-4 pg/ml'ye ulaştığı zaman olarak alınmıştır. İdeal olarak DLMO'nun uyku başlangıcından 1-3 saat önce gerçekleştiğinin bildirilmesi nedeniyle katılımcılar DLMO'nun gerçekleştiği aralığa göre 3 grupta değerlendirilmiştir (6):

- Yatma saatinden 3 saat önce gerçekleşen grup **erken DLMO**
- 1-2 veya 2-3 saat aralığında gerçekleşen grup **normal DLMO**
- Yatma saatinden 1 saat önce gerçekleşen grup **geç DLMO**



Şekil 5.1. Otizm grubundan bir hastanın verileri ile normal DLMO'nun gösterimi

-3, yatma zamanından 3 saat önceyi, -2 yatma zamanından 2 saat önceyi, -1 yatma zamanından 1 saat önceyi temsil etmektedir.

5.5. Veri Toplama Araçları

5.5.1. Sosyodemografik Bilgi Formu

Katılımcıların sosyodemografik verileri, araştırmacılar tarafından oluşturulan sosyodemografik veri formu ile ebeveyne sorularak kaydedilmiştir. Formda; yaş, doğum tarihi, cinsiyet, eğitim durumu, perinatal öykü, doğum öyküsü ve komplikasyonları, gelişim basamakları, enfeksiyon öyküsü ve OSB tanısının öyküsü gibi klinik bilgiler; anne-baba yaşı, eğitim düzeyi, mesleği, aile yapısı, ailede tıbbi ve/veya psikiyatrik hastalık öyküsü, annenin gebelik öyküsü, riskli gebelik durumu, gebelikteki tıbbi öyküsü, ilaç kullanımı ile ilgili genel bilgiler yer almaktadır.

5.5.2. Hollingshead- Redich Ölçeği

Ailenin sosyoekonomik, sosyokültürel düzeyini belirlemek amacıyla CASH (Comprehensive Assessment of Symptoms and History)'den Türkçe'ye çevrilerek kullanılmıştır. Ölçek, anne ve babanın mesleki ve eğitim durumlarını esas alarak, belirli bir süre

için ulaşılmış en üst düzeyi yansıtan genel bir ölçüm yapmaktadır. Ailelerin sosyoekonomik ve sosyokültürel düzeyi belirlenirken anne ve babadan en yüksek düzeyde olanın durumu esas alınmıştır. Ölçekte beş sınıf, üç sosyoekonomik statü (SES) tanımlanmıştır. Üniversite eğitimi almış, meslek sahibi ya da yüksek idari konumdaki aileler “Yüksek SES”; küçük iş adamı, memur ya da vasıflı işçi, lise mezunu aileler “Orta SES”; yarı vasıflı işçi, lise düzeyinin altında, ilkokul düzeyinde eğitilmiş, eğitimsiz aileler “Düşük SES” olarak tanımlanmıştır.

5.5.3. Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ- The Childhood Autism Rating Scale, CARS)

Schopler ve arkadaşları tarafından 1971'de geliştirilen Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ), günümüzde birçok ülkede otizm tanısında ve otizmi diğer gelişimsel bozukluklardan ayırmada yaygın olarak kullanılan bir davranış değerlendirme aracıdır (134). Bu ölçek, aile ile yapılan görüşme ve klinik gözlem sonucunda elde edilen bilgilere dayanarak doldurulmaktadır. Böylece, görüşmeyi yapan kişi çocuktaki otizm derecesini belirleyebilmektedir. ÇODÖ'nün önemli avantajlarından biri, öznel klinik yargılar yerine doğrudan gözlenen davranışların nesnel ve ölçülebilir bir şekilde değerlendirilmesini sağlamasıdır. ÇODÖ, otizmde sıkça bozulma gösteren 15 davranışın şiddetini değerlendirmektedir. Bu davranışlar arasında 'İnsanlarla İlişki', 'Taklit', 'Duygusal Tepkiler', 'Vücudun Kullanımı', 'Nesne Kullanımı', 'Değişikliklere Uyum Sağlama', 'Görsel Tepkiler', 'Dinleme Tepkileri', 'Tat, Koku ve Dokunma Tepkileri ve Kullanımı', 'Korku/Ürkeklik', 'Sözel İletişim', 'Sözel Olmayan İletişim', 'Etkinlik Düzeyi', 'Entelektüel Yanıtın Düzeyi ve Uygunluğu' ve 'Genel İzlenimler' yer almaktadır. Her bir madde, çocuğun yaşına göre normal kabul edilen davranışlar için 1, normalden en çok sapan davranışlar içinse 4 puan verilerek 1-4 arasında yarım derecelik puanlamayla değerlendirilir. Toplam puan, 15 ile 60 arasında değişebilir. Puanlama sonuçlarına göre; 15-29,5 puan alan çocuklar otizm belirtileri göstermezken, 30-36,5 puan alanlar hafif-orta düzeyde otizm şiddeti, 37-60 puan alanlar ise ağır düzeyde otizm şiddeti göstermektedir. ÇODÖ'nün Türkçe'ye uyarlanması ilk olarak 1996 yılında Sucuoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmış, ardından 2016 yılında Gassaloğlu, Baykara ve arkadaşları tarafından geçerlilik ve güvenilirlik analizleri genişletilmiştir (135). Bu çalışmalar sonucunda otizm tanısı için kesim puanı 29,5 olarak belirlenmiştir.

5.5.4. Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi (ÇUAA / Children's Sleep Habits Questionnaire, CSHQ)

ÇUAA, çocukların uyku alışkanlıklarını ve uykuya bağlı zorluklarını belirlemek amacıyla Owens ve arkadaşları tarafından geliştirilen 33 maddelik ebeveyn bildirimine dayalı bir ankettir. Yatma zamanı direnci, uykuya dalmanın gecikmesi, uyku süresi, uyku kaygısı, gece uyanmaları, parasomniler, uykuda solunumun bozulması ve gün içi uykululuk olmak üzere çocuklardaki başlıca uyku şikayetleri ile ilgili maddeler içermektedir. Ebeveynlerden, çocukların önceki hafta ile ilgili tipik bir dönemde meydana gelen uyku davranışlarını hatırlamaları istenir. Maddeler üç puanlık bir ölçekte derecelendirilir. Uyku davranışı haftada 5 ile 7 kez (genellikle) oluyorsa 3 puan, 2-4 kez (bazen) oluyorsa 2 puan ve 0-1 kez (nadiren) oluyorsa 1 puan olarak değerlendirilir. Gün içi uykululuğu ile ilgili son iki soru, uykusu gelmez 0 puan, çok uykusu gelir 1 puan, uyuyakalır 2 puan olarak değerlendirilir. Bazı maddeler (1, 2, 3, 10, 11 ve 26. Maddeler) puanlama yapılırken ters olarak kodlanır. Toplam kesme puanı 41 puan olarak belirlenmiştir ve >41 puan uykuya ilgili güçlükler için klinik olarak anlamlı kabul edilmektedir (136). Fiş ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerliliğine yönelik çalışma yapılmıştır (137).

5.5.5. Anormal/Sorun Davranışlar Kontrol Listesi (SDKL / Aberrant Behavior Checklist, AbBC)

SDKL ilk olarak 1985 yılında, Aman ve arkadaşları tarafından (138), bakım merkezlerinde kalan 5 yaşından büyük bilişsel yetersizliği olan olgulardaki farmakolojik tedavilerin etkilerini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Ölçek 5 alt grupta değerlendirilen 58 maddeden oluşmaktadır. Bu alt gruplar "I. İrritabilite, ajitasyon, ağlama (15 madde), II. Letarji, sosyal içe çekilme (16 madde), III. Stereotipik davranış (7 madde), IV. Hiperaktivite, uyum sorunları (16 madde) ve V. Uygunsuz konuşma (4 madde)" şeklindedir. Ebeveyn, öğretmen, terapist, bakıcı veya hastayla düzenli teması olan diğer yetişkinler tarafından doldurulabilen, kullanımı kolay bir ölçektir. Her maddenin 0'dan 3'e kadar (0-böyle bir sorun yok, 1-var ama rahatsız edici düzeyde değil, 2-rahatsız edici, 3-çok rahatsız edici) derecelendirildiği Likert tipi dört puanlık bu ölçekte, değerlendiricilerin hastaların son bir aydaki davranışlarını göz önünde bulundurmaları gerekmektedir. SDKL'nin Türkçe standardizasyonu 10-24 yaş aralığı için 2003'te Sucuoğlu tarafından (139), 14-43 aylık çocuklar için 2009'da Karabekiroğlu ve Aman tarafından (140) gerçekleştirilmiştir.

5.6. Biyokimyasal Analiz

Sirtuin1 ve melatonin ölçümü, ELISA yöntemi ile AÜTF Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmada Human Sirtuin1 ELISA Kit (Coon Koon Biotech, China) ve Melatonin direct Saliva ELISA (IBL, Germany) kullanılmıştır. Melatonin kitinin intra-assay cv %15.2, inter-assay cv %19,2, Sirtuin kitinin intra-assay cv %7'nin altında, inter-assay cv %10'un altındadır. Tüm solüsyon ve örnekler ELISA kitlerinde belirtildiği şekilde hazırlanmıştır. Analiz için ölçüme kadar -80°C de saklanan örnekler oda ısısına getirilerek çalışılmıştır. Her parametre için kitte belirtilen prosedürler izlenilmiştir. Numunelerin konsantrasyon hesaplamasında optik dansite ortalaması alınmıştır. 450 nm'de spektrofotometrik olarak ölçümler gerçekleştirilmiştir. Sirtuin1 ve melatonine özgü standart konsantrasyonları ile kalibrasyon grafikleri çizilerek, elde edilen optik dansiteye göre konsantrasyonlar hesaplanmıştır.

5.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 29.0 Paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. $P < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Tanımlayıcı analizler sürekli değişkenler için verilerin normal dağılıma uygunluk durumuna göre ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler ise yüzde olarak verildi. Kategorik verilerin analizinde Ki-Kare veya Fisher'ın Exact Testi, sürekli verilerin analizinde test varsayımlarının sağlanmasına göre iki grubun karşılaştırılmasında Bağımsız örnekler t-testi/Mann Whitney U testleri kullanıldı. Sürekli değişkenlerin birlikte değişimini incelemek amacıyla ise Pearson/Spearman korelasyon testlerinden yararlanıldı.

6. BULGULAR

Çalışmamıza, OSB grubunda 20 ve kontrol grubunda 20 olmak üzere, 36-120 ay aralığındaki toplam 40 çocuk dahil edilmiştir.

6.1. Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Çalışmaya katılan OSB'li çocukların yaş ortalaması $67,7 \pm 16,5$ ay, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ise $71,2 \pm 27,4$ ay olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasındaki yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,76$) (Tablo 6.1).

Tablo 6.1. OSB ve kontrol grubunun yaş ortalamaları

	OSB	Kontrol	p
	N=20	N=20	
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
Yaş [Ay]	67,7 $\pm$ 16,5	71,2 $\pm$ 27,4	0,76

Otizmli grubun %60'ı (n=12) erkek, %40'ı (n=8) kız; kontrol grubunun ise %50'si (n=10) erkek, %50'si (n=10) kızdır. Cinsiyet dağılımları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,52$) (Tablo 6.2).

Tablo 6.2. OSB ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımları

		OSB	Kontrol	p
		N=20	N=20	
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kız	8 (40)	10 (50)	0,52
	Erkek	12 (60)	10 (50)	

Her iki grubun ebeveynlerinin %10'unun (n=2) anne babası boşanmışken, %90'ı (n=18) çekirdek aile yapısında yaşamaktadır. Gruplara göre aile yapısının dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,69$) (Tablo 6.3).

Tablo 6.3. OSB ve kontrol grubunun aile yapıları

		OSB	Kontrol	p
		N=20	N=20	
		n (%)	n (%)	
Aile Tipi	Çekirdek	18 (90)	18 (90)	0,69
	Geniş	0 (0)	0 (0)	
	Boşanmış Ebeveynler	2 (10)	2 (10)	
	Anne-Baba Ölümü	0 (0)	0 (0)	

OSB grubunun annelerinin yaş ortalaması $39,2\pm5,9$ yıl, sağlıklı kontrol grubunun annelerinin yaş ortalaması ise $36\pm4,8$ yıl olarak bulunmuştur. Babaların yaş ortalaması OSB grubunda $40,8\pm7,5$ yıl, sağlıklı kontrol grubunda $37,6\pm4,4$ yıldır. Gruplar arasında anne yaş ortalaması ($p=0,075$) ve baba yaş ortalaması ($p=0,27$) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 6.4).

Tablo 6.4. OSB ve kontrol grubunun ebeveynlerinin yaş ortalamaları

		OSB	Kontrol	p
		N=20	N=20	
		Ort±SS	Ort±SS	
Anne yaş		$39,2\pm5,96$	$36,0\pm4,86$	0,07
Baba yaş		$40,8\pm7,54$	$37,6\pm4,40$	0,27

Hollingshead-Redich ölçeği ile belirlenen sosyoekonomik statü (SES) düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p = 0,79$). Otizm grubundaki çocukların ailelerinin %55'i ($n=11$) yüksek SES'e, %30'u ($n=6$) orta SES'e, %15'i ($n=3$) düşük SES'e sahiptir. Sağlıklı kontrol grubundaki çocukların ailelerinin ise, % 65'i ($n=13$) yüksek SES'e, %25'i ($n=5$) orta SES'e, %10'u ($n=2$) düşük SES'e sahiptir (Tablo 6.5).

Tablo 6.5. OSB ve kontrol grubunun sosyoekonomik seviyesi

		OSB	Kontrol	Toplam	p
		N=20	N=20	N=40	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Aile Gelir Düzeyi	Yüksek SES	11 (55)	13 (65)	24 (60)	0,79
	Orta SES	6 (30)	5 (25)	11 (27,5)	
	Düşük SES	3 (15)	2 (10)	5 (12,5)	

Otizimli çocukların annelerinin %10'u ilköğretim, %40'ı lise, %40'ı üniversite ve %10'u yüksek lisans mezunudur. Kontrol grubunun annelerinin ise %5'i ilköğretim, %30'u lise, %10'u yükseköğretim, %20'si üniversite, %35'i yüksek lisans mezunudur. OSB grubunda babaların %10'u ilköğretim, %5'i ortaokul, %35'i lise, %5'i yüksek okul ve %35'i üniversite, %10'u yüksek lisans mezunudur. Kontrol grubunda ise babaların %15'i ilköğretim, %25'i lise, %20'si üniversite

ve %40'ı yüksek lisans mezunudur. Annelerin ($p=0,24$) ve babaların ($p=0,35$) eğitim düzeyi gruplar arasında anlamlı olarak fark bulunmamıştır (Tablo 6.6).

Tablo 6.6. OSB ve kontrol grubunun ebeveynlerin eğitim düzeyleri

	OSB	Kontrol	Toplam	
	n (%)	n (%)	n (%)	p
Anne Eğitim Düzeyi				
İlkokul	2 (10)	1 (5)	3 (7,5)	0,24
Ortaokul	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Lise	8 (40)	6 (30)	14 (35)	
Yüksekokul	0 (0)	2 (10)	2 (5)	
Üniversite	8 (40)	4 (20)	12 (30)	
Yüksek Lisans	2 (10)	7 (35)	9 (22,5)	
Anne Mesleği				
Çalışıyor	8 (40)	12 (60)	20 (50)	0,21
Çalışmıyor	12 (60)	7 (35)	19 (47,5)	
Emekli	0 (0)	1 (5)	1 (2,5)	
Baba Eğitim Düzeyi				
İlkokul	2 (10)	3 (15)	5 (12,5)	0,35
Ortaokul	1 (5)	0 (0)	1 (2,5)	
Lise	7 (35)	5 (25)	12 (30)	
Yüksekokul	1 (5)	0 (0)	1 (2,5)	
Üniversite	7 (35)	4 (20)	11 (27,5)	
Yüksek Lisans	2 (10)	8 (40)	10 (25)	
Baba Mesleği				
Çalışıyor	20 (100)	20 (100)	40 (100)	1,0
Çalışmıyor	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Emekli	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

OSB grubundaki çocukların annelerinin %10'unda ($n=2$); kontrol grubundaki çocukların annelerinin %15'inde ($n=3$) herhangi bir tıbbi hastalık vardır. OSB grubundaki çocukların annelerinin %15'inde ($n=3$); kontrol grubundaki çocukların annelerinin %10'unda ($n=2$) herhangi bir psikiyatrik hastalık vardır. Gruplar arasında, annelerde tıbbi hastalık varlığı ($p=0,63$) ve psikiyatrik hastalık varlığı ($p=0,63$) açısından anlamlı bir fark yoktur (Tablo 6.7).

OSB grubundaki çocukların babalarının %30'unda ($n=6$); kontrol grubundaki çocukların babalarının %15'inde ($n=3$) herhangi bir tıbbi hastalık vardır. OSB grubundaki çocukların babalarında %15 ($n=3$); kontrol grubundaki çocukların babalarında ise %20 ($n=4$) herhangi bir psikiyatrik hastalık görülmektedir. Gruplar arasında babalarda tıbbi hastalık varlığı ($p=0,45$) ve psikiyatrik hastalık varlığı ($p=0,67$) açısından anlamlı fark yoktur (Tablo 6.7).

Tablo 6.7. OSB ve kontrol grubunun ebeveynlerinde tıbbi ve psikiyatrik hastalık öyküsü

	OSB n (%)	Kontrol n (%)	P
Anne Tıbbi Hastalık			
Yok	18 (90)	17 (85)	0,63
Var	2 (10)	3 (15)	
Anne Psikiyatrik Hastalık			
Yok	17 (85)	18 (90)	0,63
Var	3 (15)	2 (10)	
Baba Tıbbi Hastalık			
Yok	14 (70)	17 (85)	0,45
Var	6 (30)	3 (15)	
Baba Psikiyatrik Hastalık			
Yok	17 (85)	16 (80)	0,67
Var	3 (15)	4 (20)	

OSB grubunda preterm doğum %35 (n=7), term doğum %65 (n=13) iken; kontrol grubunda preterm doğum %5 (n=1), term doğum %95 (n=19)'tir. Gruplar arasında doğum zamanı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,01) (Tablo 6.8).

Doğum şekli açısından gruplar değerlendirildiğinde her iki grubun %70'inin (n=14) spontan vajinal yolla doğum, %30'sinin (n=6) sezaryen doğum olduğu öğrenilmiştir. Kontrol grubundaki çocukların tamamı normal doğum ağırlığı ile dünyaya gelmişken otizm grubunda %10 (n=2) çok düşük doğum ağırlığı, %5 (n=1) düşük doğum ağırlığı, %80 (n=16) normal doğum ağırlığı, %5 (n=1) iri bebek olarak dünyaya gelmiştir. OSB grubunda %35 (n=7); kontrol grubunda %10 (n=2) doğum komplikasyonu görülmüştür.

Doğum şekli (p=1,00) ve doğum ağırlığı (p=0,21) açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamış iken doğumda komplikasyon varlığı sınırda anlamlı fark göstermiştir (p=0,05) (Tablo 6.8).

Tablo 6.8. OSB ve kontrol grubunda çocukların doğum öyküsü özelliklerinin karşılaştırılması

	OSB	Kontrol	
	n(%)	n (%)	p
Doğum Zamanı			
Preterm	7 (35)	1 (5)	0,01*
Term	13 (65)	19 (95)	
Doğum Şekli			
Normal Spontan Vajinal Yolla	6 (30)	6 (30)	1,00
Sezaryen	14 (70)	14 (70)	
Müdahaleli	0 (0)	0 (0)	
Doğum Ağırlığı			
Çok düşük doğum ağırlığı (<1500 g)	2 (10)	0 (0)	0,21
Düşük doğum ağırlığı (<2000 g)	1 (5)	0 (0)	
Normal doğum ağırlığı (2000-4000 g)	16 (80)	20 (100)	
İri bebek (>4000 g)	1 (5)	0 (0)	
Doğum Komplikasyonu			
Yok	13 (65)	18 (90)	0,05
Var	7 (35)	2 (10)	

6.2. OSB Grubunun Klinik Özelliklerine İlişkin Bulgular

6.2.1. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği Puanları

Çocukluk otizm derecelendirme ölçeğine göre vakaların %75'i (n=15) hafif- orta derecede otistik iken %25'i (n=5) aşırı derecede otistik olarak değerlendirilmiştir. ÇODÖ total puanları ve alt ölçek puanları Tablo 6.10.'da gösterilmiştir. ÇODÖ total puanı ortalaması $34,30 \pm 5,09$ puan olarak saptanmıştır.

Tablo 6.10. Otizm grubundaki çocukların ÇODÖ puanları

ÇODÖ Puan Ortalamaları	Ort.	SS	Min.	Max.
İnsanlarla İlişki	2,55	0,48	1,50	3,50
Taklit	1,82	0,61	1,00	3,00
Duygusal Tepkiler	2,25	0,44	1,50	3,00
Bedenin Kullanımı	2,27	0,59	1,50	4,00
Nesne Kullanımı	2,27	0,69	1,00	3,50
Değişikliğe Uyum	2,20	0,59	1,50	3,00
Görsel Tepki	2,25	0,67	1,00	3,50
Dinleme Tepkisi	2,37	0,55	1,50	3,00
Tatma, Koklama, Dokunma Tepkisi	1,82	0,71	1,00	4,00
Korku ya da Sinirlilik	2,15	0,48	1,00	3,00
Sözel İletişim	2,60	0,61	1,00	3,50
Sözel Olamayan İletişim	2,10	0,66	1,00	3,50
Etkinlik Düzeyi	2,25	0,59	1,00	3,00
Zihinsel Tepkilerin Düzeyi ve Tutarlılığı	2,30	0,81	1,00	3,50
Genel İzlenimler	2,45	0,51	2,00	3,50
Toplam Puan	34,3	5,09	30,0	45,0

6.2.2. Bilişsel Düzey Değerlendirilmesi

Otizm grubundaki çocukların bilişsel becerileri gelişim dönemine uygun standardize bir gelişim veya zekâ testi sonucu ve klinik gözlem birlikte değerlendirilerek DSM-5 Entelektüel Yetersizlik/Genel Gelişimsel Gecikme sınıflandırmasına göre belirlenmiştir. Vakaların %30'u (n=6) normal düzeyde bilişsel işlevsellik, %40'ı (n=8) sınırda bilişsel işlevsellik, %30'u (n=6) hafif düzeyde bilişsel yetersizlik olarak değerlendirilmiştir.

6.3. Grupların Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

6.3.1. Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi Ölçek Puanları

ÇUAA toplam puanları ve alt ölçek puanları açısından otizm grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 6.11). Her iki grupta da ölçek kesme puanı temel alınarak klinik olarak anlamlı kabul edilen uyku problemleri oranı %80 (n=16) olarak bulunmuştur (Tablo 6.12).

Tablo 6.11. Grupların uyku alışkanlıkları anketi ölçek puanlarının karşılaştırılması

	OSB	Kontrol	p
	N=20	N=20	
	Ort±SS	Ort±SS	
ÇUAA yatma zamanı direnci	10,5±2,96	10,1±3,09	0,59
ÇUAA uykuya dalma gecikmesi	1,35±0,58	1,30±0,57	0,74
ÇUAA uyku süresi	3,95±1,53	3,30±0,47	0,36
ÇUAA uyku kaygısı	7,20±1,98	7,30±2,49	0,67
ÇUAA gece uyanmaları	4,25±1,37	3,70±1,08	0,19
ÇUAA parasomniler	8,70±1,89	8,45±1,87	0,59
ÇUAA uykuda solunumun bozulması	3,85±1,84	3,30±0,57	0,59
ÇUAA gün içi uykululuk	8,35±1,59	10,1±2,77	0,28
ÇUAA Toplam	49,2±7,93	47,5±7,32	0,79

Tablo 6.12. Grupların uyku alışkanlıkları anketi klinik sınırın karşılaştırılması

	ÇUAA Toplam Puan >41 [Klinik olarak anlamlı]	ÇUAA Toplam Puan <41 (Klinik olarak anlamsız)	p
	n (%)	n (%)	
Otizm	16 (80)	4 (20)	1,00
Kontrol	16 (80)	4 (20)	

6.3.2. Sorun Davranışlar Kontrol Listesi Ölçek Puanları

SDKL alt puanlarından irritabilite (p=0,03), sosyal içe çekilme (p=0,002), hiperaktivite (p=0,003), uygunsuz konuşma (p=0,01) ve SDKL toplam puanında (p<0,001) iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Otizm grubunun irritabilite puanı 6,2±4,07, kontrol grubun irritabilite puanı 3,7±3,98 bulunmuştur. Sosyal içe çekilme puanı otizm grubunda 5,15±4,39, kontrol grubunda ise 1,40±2,72'dur. Otizm grubunun hiperaktivite puanı 10,2±8,51 iken kontrol grubunun hiperaktivite puanı 3,65±3,89 olarak hesaplanmıştır. Uygunsuz konuşma puanı otizm grubunda 2,20±1,96, kontrol grubunda 0,85±0,98 olarak

bulunmuştur. SDKL toplam puanı otizm grubunda $26,7 \pm 16,7$, kontrol grubunda ise $10,2 \pm 10,8$ olarak bulunmuştur (Tablo 6.13).

Tablo 6.13. Grupların sorun davranışlar kontrol listesi puanlarının karşılaştırılması

	OSB	Kontrol	p
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
SDKL irritabilite	6,20 $\pm$ 4,07	3,70 $\pm$ 3,98	0,03*
SDKL sosyal içe çekilme	5,15 $\pm$ 4,39	1,40 $\pm$ 2,72	0,002*
SDKL stereotipi	1,55 $\pm$ 1,98	0,60 $\pm$ 1,27	0,07
SDKL hiperaktivite	10,25 $\pm$ 8,51	3,65 $\pm$ 3,89	0,003*
SDKL uygunsuz konuşma	2,20 $\pm$ 1,96	0,85 $\pm$ 0,98	0,01*
SDKL toplam	25,3 $\pm$ 16,4	10,2 $\pm$ 10,8	<0,001*

6.3.3. Çocukluk Uyku Alışkanlıkları Ölçek Puanları ile SDKL Ölçek Puanları Korelasyonları

ÇUAA Toplam puanları ile SDKL toplam ve alt ölçek puanları arasındaki ilişki incelendiğinde her iki grupta ÇUAA toplam puanı ile hiperaktivite toplam puanı arasında pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır. Ayrıca otizm grubunda stereotipi alt ölçeğinde pozitif anlamlı korelasyon mevcutken kontrol grubunda irritabilite, uygunsuz konuşma ve toplam puanda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır (Tablo 6.14).

Tablo 6.14. SDKL Puanları ile ÇUAA puanları korelasyonları

		ÇUAA toplam Otizm Grubu	ÇUAA toplam Kontrol Grubu
SDKL toplam	r	0,43	0,57
	p	0,05	0,008*
SDKL irritabilite	r	0,41	0,51
	p	0,06	0,02*
SDKL sosyal içe çekilme	r	0,40	0,25
	p	0,07	0,02
SDKL stereotipi	r	0,45	0,37
	p	0,04*	0,10
SDKL hiperaktivite	r	0,51	0,50
	p	0,02*	0,02*
SDKL uygunsuz konuşma	r	0,39	0,49
	p	0,08	0,02*

6.4. Sirtuin1 ve Melatonin Düzeylerinin İncelenmesi

OSB grubunda Sirtuin1 düzeylerinin ortalaması $3,43 \pm 0,63$; kontrol grubunda $3,15 \pm 0,81$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,25$) (Tablo 6.15).

Otizm grubunda ÇODÖ toplam puanı ile SIRT1 düzeyi arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($r=0,141$; $p=0,154$).

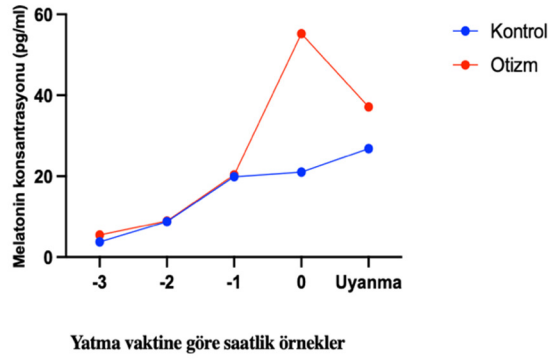
Tablo 6.15. Grupların sirtuin1 düzeylerinin karşılaştırılması

	OSB	Kontrol	p
	N=20	N=20	
	Ort±SS	Ort±SS	
Sirtuin1 (ng/ml)	$3,43 \pm 0,63$	$3,15 \pm 0,81$	0,25

Yatmadan 3 saat önceki melatonin değerlerinin ortalaması OSB grubunda $5,47 \pm 7,19$; kontrol grubunda $3,79 \pm 8,40$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,44$). Yatmadan 2 saat önceki melatonin değerlerinin ortalaması OSB grubunda $8,92 \pm 8,95$; kontrol grubunda $8,79 \pm 16,3$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,09$). Yatmadan 1 saat önceki melatonin değerlerinin ortalaması OSB grubunda $20,3 \pm 22,3$; kontrol grubunda $19,9 \pm 27,2$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,23$). Yatmadan hemen önceki melatonin değerlerinin ortalaması OSB grubunda $55,2 \pm 39,6$; kontrol grubunda $21,0 \pm 25,0$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,004$). Melatoninin sabah ilk uyandığındaki ortalama değeri otizm grubunda $37,1 \pm 23,5$ iken kontrol grubunda $26,8 \pm 26,4$ 'tir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,49$) (Tablo 6.16).

Tablo 6.16. Grupların melatonin düzeylerinin karşılaştırılması

	n	OSB	Kontrol	p
		Ort±SS	Ort±SS	
Melatonin yatmadan 3 saat önce (pg/ml)	19	$5,47 \pm 7,19$	$3,79 \pm 8,40$	0,44
Melatonin yatmadan 2 saat önce (pg/ml)	20	$8,92 \pm 8,95$	$8,79 \pm 16,3$	0,09
Melatonin yatmadan 1 saat önce (pg/ml)	20	$20,3 \pm 22,3$	$19,9 \pm 27,2$	0,23
Melatonin yatmadan hemen önce (pg/ml)	20	$55,2 \pm 39,6$	$21,0 \pm 25,0$	0,004*
Melatonin sabah ilk uyandığında (pg/ml)	6	$37,1 \pm 23,5$	$26,8 \pm 26,4$	0,49



Şekil 6.1. Otizm ve kontrol grubun saatlik ortalama melatonin düzeylerinin grafik gösterimi

X eksen, tükürük örneklerinin alındığı zamanlar (yatmadan 3 saat önce, 2 saat önce, 1 saat önce, hemen önce ve uyandığında); Y eksen, tükürükteki melatonin (pg/ml) düzeyleri

Gruplar arasında DLMO sınıflandırmasının dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,04$). Otizm grubundaki çocukların %25'inde ($n=5$) erken DLMO, %55'inde ($n=11$) normal DLMO, %20'sinde ($n=4$) geç DLMO mevcut iken, kontrol grubunda %5 ($n=1$) erken DLMO, %55 ($n=11$) normal DLMO, %40 ($n=4$) geç DLMO saptanmıştır. Ancak, erken DLMO ve geç DLMO alt gruplarını ayrı ayrı incelediğimizde, otizm ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6.17. Kontrol ve otizm gruplarında DLMO'nun değerlendirilmesi

		OSB	Kontrol	p
		n (%)	n (%)	
DLMO	Erken	5 (25)	1 (5)	0,04*
	Normal	11 (55)	11 (55)	
	Geç	4 (20)	8 (40)	

Otizm grubunda cinsiyet ile yatmadan önceki melatonin düzeyi arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmuşken ($p=0,03$), kontrol grubunda böyle bir fark saptanmamıştır.

Tablo 6.18. Otizm grubunda melatonin düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Otizm grubu	Erkek	Kız	p
	N=12	N=8	
	Ort±SS	Ort±SS	
Melatonin yatmadan 3 saat önce (pg/ml)	5,58±7,80	5,30±6,76	0,93
Melatonin yatmadan 2 saat önce (pg/ml)	8,61±8,36	9,37±10,3	0,85
Melatonin yatmadan 1 saat önce (pg/ml)	20,7±21,9	19,7±24,1	0,92
Melatonin yatmadan hemen önce (pg/ml)	70,4±39,0	32,4±29,3	0,03*
Melatonin sabah ilk uyandığında (pg/ml)	26,7±25,0	47,4±20,8	0,33

Sirtuin1 düzeyi ile melatonin düzeylerinin ve DLMO'nun korelasyonları incelendiğinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 6.19. Sirtuin1 ile Melatonin düzeyleri ve DLMO korelasyonlarının incelenmesi

		Melatonin 3 saat önce	Melatonin 2 saat önce	Melatonin 1 saat önce	Melatonin yatmadan önce	Melatonin sabah uyandığında	DLMO
Sirtuin1	r	0,01	0,08	0,13	0,13	0,37	0,02
	p	0,93	0,62	0,39	0,40	0,22	0,87

6.5. Sirtuin1 ve Melatonin Düzeylerinin Ölçek Puanları ile İlişkinin Değerlendirilmesi

Sirtuin1 ve Melatonin düzeyleri ile ÇUAA ölçek puanları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 6.20. Sirtuin1 ve melatonin düzeyleri ile ÇUAA puanlarının korelasyonun incelenmesi

		Sirtuin1	Melatonin 3 saat önce	Melatonin 2 saat önce	Melatonin 1 saat önce	Melatonin Yatmadan önce	Melatonin Sabah uyandığında
ÇUAA-Toplam	r	0,026	0,053	0,187	-0,077	-0,221	0,120
	p	0,873	0,753	0,248	0,638	0,170	0,710
Yatma Zamanı Direnci	r	-0,069	-0,060	0,064	-0,056	-0,186	0,111
	p	0,673	0,721	0,693	0,732	0,250	0,730
Uykuya Dalma Gecikmesi	r	0,227	0,116	-0,131	-0,016	0,125	0,044
	p	0,158	0,490	0,420	0,920	0,442	0,893
Uyku Süresi	r	0,156	0,075	0,180	0,052	0,033	-0,424
	p	0,336	0,655	0,267	0,750	0,841	0,170
Uyku Kaygısı	r	-0,052	-0,052	-0,004	-0,131	0,178	0,434
	p	0,749	0,755	0,980	0,422	0,272	0,158
Gece Uyanmaları	r	0,104	0,013	0,017	0,012	-0,064	-0,380
	p	0,524	0,936	0,915	0,943	0,697	0,224
Parasomniler	r	-0,254	0,124	0,252	0,015	-0,145	0,121
	p	0,114	0,459	0,116	0,928	0,372	0,708
Gün İçi Uykululuk	r	0,108	-0,028	-0,111	-0,107	-0,060	0,128
	p	0,507	0,866	0,494	0,513	0,712	0,692

7. TARTIŞMA

Otizm spektrum bozukluğu, bireylerin yaşam kalitesini derinden etkileyen birçok probleme yol açabilmektedir. Özellikle uyku sorunları ve yüksek anksiyete oranları gibi yaygın eşlik eden durumlar, otizmlı bireylerin günlük yaşamlarını zorlaştıran başlıca unsurlar arasında yer almaktadır (141). Bu çalışmada, otizmde uyku sorunlarının etiyolojisinde önemli olabileceği düşünülen melatonin molekülü, otizmle ilişkisi daha önce incelenmemiş olan SIRT1 molekülü ile birlikte değerlendirilmiştir.

Bilindiği kadarıyla bu çalışma otizmde SIRT1 molekülünü inceleyen ilk çalışma ve otizmlı çocuk yaş grubunda tükürük materyalinden melatoninini değerlendiren kısıtlı sayıdaki çalışmalardan biri olma niteliğini taşımaktadır.

7.1. Sosyodemografik ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

Otizm ve kontrol grubuna dahil edilen katılımcıların yaş ve cinsiyet eşleşmesi yapılmış olup gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Böylece gruplar arası karşılaştırmada yaş ve cinsiyetin karıştırıcı etkisi ortadan kaldırılmıştır.

Çalışmamızda otizm grubunun %40'ı kız, %60'ı erkek olup Kız/Erkek oranı 2/3'tür. Cinsiyetin araştırılan moleküller üzerindeki etkisini azaltmak için örneklem seçiminde kız ve erkek katılımcı sayılarının dengeli olmasına özen gösterilmiştir. Bu nedenle, araştırmamızda elde edilen oran, literatürde yaklaşık 1/4 olarak bildirilen Kız/Erkek oranından yüksektir (45).

Çalışmamızda otizm grubunun anne ve baba yaş ortalamaları kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. İleri ebeveyn yaşı otizm patogenezinde sorumlu tutulan başlıca çevresel risk faktörlerindendir (65). Yüksek baba yaşının artan de novo mutasyonlar ve epigenetik değişikliklerle OSB riskini artırdığı düşünülmektedir. Benzer şekilde, ileri anne yaşının da genomik değişiklikler, artan obstetrik komplikasyonlar, toksinler, ilaç kullanımı, hava kirliliği gibi çevresel faktörlere maruziyet ve otoimmünite gibi mekanizmalar yoluyla OSB riskini artırdığı ileri sürülmektedir (142). Araştırmanın metodolojisi, örneklemimizin otizmlı genel popülasyona göre daha spesifik bir grubu temsil

etmesini gerektirmiştir. Bu durum, farkın anlamlı olmamasının bir nedeni olarak düşünülmüştür.

Gruplar arasında ebeveynlerin eğitim düzeyi ve sosyoekonomik statüleri benzer özellikte bulunmuştur. Otizm grubunda ailelerin %55'i, kontrol grubunda ailelerin ise %60'ı yüksek sosyoekonomik düzeydedir. Tarihsel olarak, OSB daha yüksek sosyoekonomik düzeye sahip ailelerle ilişkilendirilmiş olmakla birlikte güncel literatür bu konuda çelişkili veriler sunmaktadır (143). Amerika Birleşik Devletleri'nden elde edilen güncel çalışmalar, otizm oranlarının daha yüksek sosyoekonomik statüye ve yüksek eğitim seviyesine sahip ebeveynlerin çocuklarında daha fazla olduğunu tutarlı bir şekilde göstermektedir. Ancak, diğer ülkelerde yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalar bu ilişkiyi desteklememekte veya tam tersini bildirmektedir (144). Yüksek sosyoekonomik statüye sahip ailelerin çocuklarının ruh sağlığı hizmetlerine daha kolay erişebilmesi, otizm tanısının daha yüksek olma nedenlerinden biri olarak görülmektedir (145). Örnekleminizdeki her iki grubun da çoğunlukla yüksek-orta sosyoekonomik statüye sahip olmasının, çalışmanın Ankara'daki üçüncü basamak bir sağlık merkezinde yapılmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda iki grup arasında anlamlı bulunan bir değişken otizm grubunda preterm doğum oranının daha yüksek olmasıdır. Kontrol grubunda preterm doğum oranı %5 iken, otizm grubunda preterm doğum oranı %35 olarak bulunmuştur. Preterm doğum, OSB riskinin artmasıyla ilişkilendirilmektedir; ancak bu ilişkinin nedenselliği, cinsiyete özgü farklılıklar ve erken doğumla olan bağlantısı belirsizliğini korumaktadır (146).

Otizm ve kontrol grupları arasında doğum komplikasyonlarının varlığı açısından sınırda anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Doğum komplikasyonları, otizmle ilişkilendirilen çevresel risk faktörleri arasında yer almaktadır. Otizmde birincil rol oynayan genetik yatkınlığın, hem otizme hem de otizmle ilişkili prenatal, perinatal ve postnatal komplikasyonların oluşmasına neden olabileceği düşünülmektedir. Bir başka görüş ise, doğum komplikasyonları gibi nörogelişimsel süreci olumsuz etkileyebilecek faktörlerin, genetik faktörlerle birlikte otizmin ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu yönündedir (147).

Çalışmaya dahil edilen otizm grubunun ÇODÖ'ye göre otizm derecesi %75 çocukta hafif-orta derecede otistik, %25 çocukta ağır derecede otistik şeklindedir. Örnekleminizde otizme bilişsel yetersizliğin eşlik etme oranı ise %25 olarak bulunmuştur. Bu araştırmada, çocuklardan belirli yönergelerle uyarak bir gecede toplamda dört kez tükürük örneği alınmıştır. Çocukların yönergelerle uyma ve örnek verme süreçleri, araştırmanın güvenilir sonuçlar elde

etmesi açısından önem arz etmesi nedeniyle, genel olarak hafif-orta şiddette otizmi olan adaptif becerileri iyi çocuklar seçilmiştir.

7.2. Ölçek Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi ve Sorun Davranışlar Kontrol Listesi kullanılmıştır.

ÇUAA çocukluk çağı uyku sorunlarını taramak için yaygın olarak kullanılan bir ebeveyn bildirim anketidir. Toplam CSHQ puanının 41 olması, olası uyku sorunlarının belirlenmesi için hassas bir klinik sınır değeri olarak bildirilmiştir.

Örneklerimizde, gruplar arasında ÇUAA alt ölçek puanları ve toplam puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Otizm grubunun ÇUAA toplam puanı $49,2 \pm 7,93$ iken, kontrol grubunun ÇUAA puanı $47,5 \pm 7,32$ olarak hesaplanmıştır. 2017 yılında ülkemizde yapılan ve toplum örnekleminde 6-11 yaş aralığındaki 300 çocuğun uyku alışkanlıklarının değerlendirildiği bir araştırmada, ÇUAA toplam puan ortalaması kontrol grubumuzla benzer şekilde $47,92 \pm 8,18$ olarak saptanmıştır (148). Literatürdeki önceki çalışmalar, nörogelişimsel bozuklukları olan çocuklarda daha yüksek oranda uyku sorunları olduğunu belgelemektedir. Ancak, otizm ve bilişsel yetersizlik gruplarındaki çocukların, tipik gelişim gösteren çocuklarla benzer ÇUAA ölçeği toplam puanlarına sahip olduğu araştırmalar da mevcuttur (149). Çalışmamızda katılımcılar dahil edilirken uyku problemlerinin olup olmadığı sorulmamıştır. Bu durumun otizm ve kontrol grubunun uyku sorunları açısından benzer puanlar almasının bir nedeni olabileceği düşünülmüştür.

SDKL toplam puanı ve alt ölçek puanları (irritabilite, sosyal geri çekilme, hiperaktivite ve uygunsuz konuşma) beklendiği gibi otizm grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

Hem tipik gelişim gösteren çocuklarda hem nörogelişimsel bozukluğu olan çocuklarda uyku problemleri ile davranış problemleri arasında net ilişkiler gösterilmiştir (150). Çalışmamızın hipotezlerinden biri, uyku problemlerinin sorun davranışları artıracığı ve bu etkinin otizm grubunda daha belirgin olacağı yönündeydi. ÇUAA toplam puanı ile SDKL puanları arasındaki korelasyona bakıldığında, her iki grupta da hiperaktivite alt ölçeğiyle pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır. İlaveten otizm grubunda stereotipi alt ölçeğiyle pozitif anlamlı

bir korelasyon gözlenmiştir. Ancak beklenmedik bir şekilde, diğer alt ölçeklerde (irritabilite ve uygunsuz konuşma) ve toplam puanda otizm grubunda anlamlı bir ilişki saptanmazken, kontrol grubunda pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu sonuçlar, uyku problemleri ile otizmin temel semptomları ve hiperaktivite gibi sorun davranışlar arasındaki ilişkiyi destekleyen önceki literatürle uyumludur (97,151,152). Fakat SDKL puanlarının otizm grubunda daha çok otizmin temel belirtileri ile ilişkili olabileceğini, kontrol grubunda ise uykunun SDKL puanlarına daha belirgin bir etki gösterebileceğini düşündürmektedir.

7.3. Sirtuin1 Düzeyinin Değerlendirilmesi

SIRT1'in beyindeki fonksiyonları, çok çeşitli substratlarla etkileşim halinde olması nedeniyle oldukça karmaşıktır (121). Literatürde SIRT1'in sirkadiyen saat genlerinin önemli bir düzenleyicisi olduğu ve bu genlerin OSB'de rol oynayabileceği öne sürüldüğü için çalışmamızda, SIRT1'in otizmle ilişkisini özellikle sirkadiyen ritm üzerinden incelemeyi amaçladık. (20,109)

Çalışmamızda otizm ve kontrol grupları arasında serum Sirtuin1 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Otizmde yapılan periferik biyomarker çalışmalarında vurgulandığı üzere otizmin hem fenotipik hem genotipik heterojenitesi bu çalışmalarda tutarlı ve geçerli sonuçlar elde edilmesini zorlaştırmaktadır (153). Ayrıca Merkezi Sinir Sistemi/nöroimmün ve periferik bağışıklık sistemi ortamlarında farklılıklar olduğu da bilinmektedir (154). Çalışmamızda da SIRT1 düzeylerindeki anlamlı bir farkın bulunamamasının hem otizmdeki fenotipik ve genotipik heterojenite ile, hem de santral ve periferik immun sistemler arasındaki farklılıklarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

SIRT1'in beyinde nöroproteksiyon, sinaptik plastisite, enerji homeostazı ve inflamasyon gibi çok sayıda önemli biyolojik süreçte yer aldığı da bilinmektedir (155). Bu geniş kapsamlı rolü, SIRT1'in otizmdeki etkilerinin sirkadiyen ritim dışında diğer nörolojik ve metabolik yollar aracılığıyla da olabileceğini düşündürmektedir. Daha önce yapılan bir araştırmada otizmlili çocukların lenfoblastoid hücre kültüründe mitokondriyal oksidatif stres koşullarında SIRT1 düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Mitokondriyal oksidatif stresin OSB'li çocukların önemli bir alt grubunu etkileyebileceği ve SIRT1/PGC-1 α sinyal yolunun, bu grupta terapötik bir hedef olabileceği önerilmiştir (26). Çalışmamızda bu yolak üzerine bir değerlendirme sağlanmamış olup SIRT1'in otizmle ilişkisini anlamlandırmak için, farklı alt gruplar ve yolaklar üzerinde araştırmanın faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda SIRT1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaması, preklinik araştırmalarda SIRT1'in otizmle ilişkili olabileceğine dair bulgularla çelişkili olmakla birlikte, otizmin biyolojik heterojenliği ve SIRT1'in karmaşık rolleri göz önüne alındığında bu durum anlamlı bir şekilde açıklanabilmektedir. Bulgularımız, SIRT1'in otizmlili çocuklarda tek başına bir biyomarker olarak kullanılmasının sınırlı olabileceğini, ancak daha geniş kapsamlı ve çeşitli biyolojik süreçler ve alt gruplarla ilişkili olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

7.4. Melatonin Düzeyinin Değerlendirilmesi

Melatonin uyku düzenleyici, termoregülatör, anti-kanserojen, metabolik, anti-inflamatuar ve antioksidatif etki gibi pek çok fizyolojik etkiye sahip olan önemli bir nörohormondur. Sirkadiyen ritim ve melatonin fizyolojisindeki farklılıkların OSB etiyopatogenezinde katkısı merak edilen ve araştırılan bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır (156).

Literatürde birçok çalışma, OSB'de anormal melatonin salınımı ve konsantrasyonlarının varlığını desteklemektedir. Örneğin, bir pilot çalışma, OSB'li bireylerde toplam gece melatonin idrar konsantrasyonlarının sağlıklı kontrollerle benzer olduğunu, ancak gündüz seviyelerinin OSB grubunda daha yüksek olduğunu bildirmiştir (157). Benzer şekilde, Nir ve arkadaşları, OSB'li bireylerde gündüzleri daha yüksek serum melatonin konsantrasyonu saptamıştır (158).

Öte yandan, daha yeni bazı çalışmalar, OSB'li bireylerde hem gündüz hem de gece melatonin atılımının kontrol grubuna göre belirgin şekilde daha düşük olduğunu ortaya koymuştur (159,160). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda OSB'li bireylerin melatonin konsantrasyonlarının, tipik gelişim gösteren bireylerle benzer olduğu bildirilmiştir (161–163). Sınırlı sayıda çalışma ise otizmde DLMO değerlendirmiştir ve bazıları gecikmiş DLMO bulmuşken diğerleri ise herhangi bir fark bildirmemiştir [Tablo 21].

Tablo 7.1. Otizmde melatoninin değerlendirildiği araştırmalar

Araştırma	Materyal	Çalışma Grubu	Ölçülen değişken	Sonuçlar
Ritvo ve ark (1993)	İdrar	Otizmli genç erişkinler (n=10)	Melatonin Konsantrasyonu	Tipik gelişen kontrollerle karşılaştırıldığında artan gündüz değerleri ve benzer gece değerleri
Nir ve ark (1995)	Serum	Otizmli genç erkekler (n=10)	Melatonin Konsantrasyonu	Tipik gelişen kontrollerle karşılaştırıldığında artan gündüz değerleri ve azalan gece değerleri
Kulman ve ark (2000)	Serum	Otizmli çocuklar (n=14)	Melatonin konsantrasyonu (24 saatlik sirkadiyen ritim)	Tipik olarak gelişen kontrollerle karşılaştırıldığında gece değerlerinde azalma; Otizmli 10/14 (%71,4) çocukta sirkadiyen varyasyon yok; Otizmli 4/14 (%28,6) çocukta ters ritim
Tordjman ve ark (2005)	İdrar	Otizmli çocuklar ve ergenler (n=49)	6-Sülfatoksimeletonin atılım hızı (12 saatlik toplama)	Tipik gelişen kontrollerle karşılaştırıldığında gece değerlerinin azalması
Melke ve ark (2008)	Plazma	Otizmli ergenler ve genç yetişkinler (n=43)	Melatonin Konsantrasyonu	Tipik gelişen kontrollerle karşılaştırıldığında gündüz değerlerinin azalması
Tordjman ve ark (2012)	İdrar	Otizmli ergenler ve genç yetişkinler (n=43)	6-Sülfatoksimeletonin atılım oranı (24 saatlik toplama)	Tipik gelişen kontrollerle karşılaştırıldığında gündüz ve gece değerlerinde azalma Otizmli 10/43 [%23,2] bireyde sirkadiyen varyasyon yok
Goldman ve ark (2014)	Plazma	Otizmli çocuklar (n=9)	Melatonin Konsantrasyonu (İV kateterizasyon)	Maksimum melatonin konsantrasyonu ve zirve konsantrasyona ulaşma süresi, literatürde daha önce tipik olarak gelişen çocuklar için yayınlanan değerlere benzer
Baker ve ark (2017)	Tükürük	Otizmli genç yetişkinler (n=28)	DLMO	Tipik gelişen kontrollerle karşılaştırıldığında DLMO zamanlamasında farklılık yok
Goldman ve ark (2017)	Tükürük	Otizmli ergenler ve genç yetişkinler (n=28)	DLMO	Tipik gelişen kontrollerle karşılaştırıldığında DLMO zamanlamasında farklılık yok
Martinez-Cayuelas ve ark (2022)	Tükürük	Otizmli çocuk ve ergenler (n=41)	DLMO	Daha geç DLMO ve daha erken melatonin düşüşü

Sonuç olarak çalışmaların sonuçları, eşlik eden hastalıklar, örneklem boyutları ve melatonin ölçüm protokollerindeki farklılıklar gibi metodolojik sorunlar nedeniyle tutarsızlıklar göstermektedir. Bu nedenle, mevcut literatür melatonin salınım modelinin OSB'de belirgin olarak farklı olduğunu net bir şekilde kanıtlanamamaktadır (164).

Bulgularımız, OSB'li bireylerin tükürük melatonin düzeylerinde, yatmadan önce kontrol grubuna göre daha belirgin bir artış ve gündüz seviyelerinde ise daha yüksek değerler olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, literatürdeki bazı çalışmalara paralellik gösterse de, daha düşük gündüz ve gece melatonin düzeyleri rapor eden çalışmalarla çelişmektedir (159,160).

Her iki grupta da çocukların yarısından fazlası normal DLMO'ya sahipken, kontrol grubunda geç DLMO'nun daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Ancak bulgularımız, alt grupların ayrı ayrı incelenmesi sonucunda otizm ve kontrol grupları arasında erken ve geç DLMO açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir.

Bu sonuçlar, otizmin heterojen doğası ve örneklem büyüklüğünün sınırlı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca sirkadiyen ritmin, ışık maruziyeti, uyku düzeni ve günlük aktiviteler gibi çevresel faktörlerden etkilendiği bilinmektedir (165). Bu faktörler, melatonin düzeyi ve DLMO zamanlamasında gözlemlenen farklılıklara katkıda bulunabilir. Her ne kadar ebeveynlere verilen yönergelerle bu etkiler en aza indirilmeye çalışılsa da, verilerin doğal ev ortamında toplanmış olması bu faktörlerin tamamen kontrol altına alınmasını zorlaştırmıştır.

Önemli bir nokta olarak, bu çalışmada örneklem seçilirken uyku problemi olan çocuklar ayrı bir grup olarak dahil edilmemiştir. Bulgular yorumlanırken bu faktörün, DLMO zamanlaması ve melatonin seviyeleri üzerindeki etkisinin göz ardı edilmemesi gerektiğini düşünmekteyiz. Gelecek araştırmalarda, uyku sorunları olan otizmlı çocuklar dahil edilerek, bu bulguların genel popülasyondaki uyku sorunlarını nasıl yansıttığı daha iyi anlaşılabilecektir.

Araştırmamızdaki bir diğer bulgu, otizm grubunda yatmadan önceki melatonin seviyelerinin erkek cinsiyette belirgin şekilde daha yüksek olması, kontrol grubunda ise böyle bir ilişki saptanmamasıdır. Literatürde, cinsiyete bağlı melatonin seviyesi farklılıklarının olabileceği, kadınların erkeklerden iki ila üç kat daha fazla melatonine sahip olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, melatoninin yüksek seviyede bulunmasının, kadınlarda OSB görülme sıklığının azalmasının arkasında olduğuna inanılan DNA oksidatif hasarını önlemede koruyucu bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür (166). Kadınlarda daha yüksek melatonin seviyelerinin

koruyucu bir faktör olabileceği öne sürülmesine rağmen, çalışmamızda otizmlilerde yüksek melatonin seviyeleri saptanmıştır. Metodolojik unsurlar ve örneklem özelliklerindeki varyasyonlar, sonuçlarımızın literatürdeki çalışmalardan farklı olmasına neden olmuş olabilir. Melatonin seviyelerinin cinsiyetler arasındaki farklılıklarının otizmdeki rolünü daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

7.5. Çalışmanın Güçlü Yönleri

Daha önce OSB’de klinik olarak çalışılmamış olan SIRT1 molekülünün, klinik bir örneklemde ilk kez araştırılması ve çocuk yaş grubunda tükürük materyali DLMO ölçümünü değerlendiren sınırlı sayıda araştırılardan biri olması önemli bir güçlü yanıdır.

OSB tanısının deneyimli multidisipliner bir ekip ile ebeveyn görüşmeleri ve çocuk gözlem odasında yapılan değerlendirmeler sonrası konulmuş olması, çalışmada her iki grubu oluşturan katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımının benzer olması ve sosyodemografik özellikler açısından gruplar arası anlamlı bir fark bulunmaması, çalışmanın diğer güçlü yönleridir.

OSB grubundaki katılımcıların eşlik eden psikiyatrik ve fiziksel hastalıklarının olmaması ve herhangi bir ilaç kullanmıyor olmaları moleküler parametrelerin düzeylerini etkileyebilecek karıştırıcı faktörlerin etkisini en alt düzeye indirgeyerek çalışmanın güvenilirliğini artırmıştır.

7.6. Çalışmanın Sınırlılıkları

Çalışmamızda grupların uyku düzenlerini nesnel ölçüm araçlarıyla değerlendirmemiş olmamız en önemli sınırlılıklardan biridir. Bunun yerine ebeveynler tarafından doldurulan anketler kullanılmıştır. Nesnel uyku ölçümlerinin eksikliği, elde edilen uykuyla ilgili sonuçların doğruluğunu ve güvenilirliğini etkileyebilecek bir faktördür.

İkinci sınırlılık, çalışma prosedürlerine tam uyum sağlayabilen, yani yarım saat öncesinde yemek yememek, parlak ışığa maruz kalmamak ve bir gecede dört kez tükürük örneği toplamak gibi talimatları takip edebilen, daha yüksek işlevli OSB’li çocukların çalışmaya dahil edilmiş olmasıdır. Bu durum, bulguların tüm OSB’li bireyler için genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır.

Çalışmanın kesitsel tasarımı, elde edilen bulgularla nedensellik ilişkisi kurmayı mümkün kılmamaktadır. Ayrıca, periferik venöz kandan ölçülen moleküler parametrelerin merkezi sinir sistemi düzeylerini tam olarak yansıtamama ihtimali de dikkate alınmalıdır.

OSB’de sirkadiyen ritim ve uyku metabolizmasına ait parametreleri değerlendiren çalışmamızın, otizm ve uyku sorunlarıyla ilgili daha ileri çalışmaların önünü açabileceği ve bu alanda önemli veriler sağlayabileceği düşünülmektedir.



8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırmada, 36-120 ay aralığındaki OSB'li çocuklarda, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak Sirtuin1 ve melatonin düzeyleri değerlendirilmiştir. Sirtuin1 molekülünü otizmde klinik olarak değerlendiren ilk çalışma olma niteliğini taşımaktadır.

Her iki grubun aile yapıları ve sosyoekonomik düzeyleri ile ebeveynlerinin yaşları, eğitim durumları ve psikiyatrik-tıbbi hastalık durumlarının benzer olduğu görülmüştür. OSB grubundaki çocuklarda preterm doğum ve doğumda komplikasyon varlığı daha yüksek saptanmıştır. OSB grubundaki çocukların çoğunluğu (%75) hafif-orta şiddette otizm belirtileri göstermektedir. Ortalama ÇODÖ puanları 36,3 puandır. Otizm grubuna %25 oranında bilişsel yetersizlik eşlik etmektedir.

ÇUAA ölçek puanları arasında iki grup arasında farklılık bulunmamaktadır. Her iki grupta da %80 çocuk klinik olarak anlamlı sınırın üzerindedir. Sirtuin1 düzeyleri açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Sirtuin1 düzeylerinin ÇODÖ ve ÇUAA puanları ile korelasyonu bulunmamaktadır. Melatonin düzeyleri otizm grubunda yatmadan hemen önce kontrol grubuna göre daha belirgin bir artış, gündüz seviyelerinde ise daha yüksek değerler göstermektedir. Sirtuin1 düzeyi ile Melatonin düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Elde edilen bulgular, otizmde uyku ve sirkadiyen ritmin rolünü vurgulayan mevcut literatüre katkı sağlamaktadır. Sirtuin1 ve melatoninin otizmdeki rolünü aydınlatmak için gelecekteki araştırmalarda, daha geniş kapsamlı, çeşitli biyolojik süreçler ve alt gruplarla ilişkili olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.

8. KAYNAKÇA

1. Edition F. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Am Psychiatric Assoc. 2013;21.
2. Schwichtenberg AJ, Janis A, Lindsay A, Desai H, Sahu A, Kellerman A, ve ark. Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder: A Narrative Review and Systematic Update. *Curr Sleep Med Rep*. 2022 Dec 1; 8(4): 51.
3. Morgan B, Nageye F, Masi G, Cortese S. Sleep in adults with Autism Spectrum Disorder: a systematic review and meta-analysis of subjective and objective studies. *Sleep Med*. 2020 Jan 1; 65: 113–20.
4. Souders MC, Zavodny S, Eriksen W, Sinko R, Connell J, Kerns C, ve ark. Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 Jun 1;19(6): 34.
5. Wu Z yue, Huang S dai, Zou J jun, Wang Q xin, Naveed M, Bao H nan, ve ark. Autism Spectrum Disorder (ASD): Disturbance of the melatonin system and its implications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020 Oct 1; 130: 110496.
6. Pandi-Perumal SR, Smits M, Spence W, Srinivasan V, Cardinali DP, Lowe AD, ve ark. Dim light melatonin onset (DLMO): a tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Jan 30; 31(1): 1–11.
7. Melke J, Goubran Botros H, Chaste P, Betancur C, Nygren G, Anckarsäter H, ve ark. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Molecular Psychiatry*. 2008; 13(1): 90–8.
8. Nir I, Meir D, Zilber N, Knobler H, Hadjez J, Lerner Y. Brief report: circadian melatonin, thyroid-stimulating hormone, prolactin, and cortisol levels in serum of young adults with autism. *J Autism Dev Disord*. 1995 Dec; 25(6): 641–54.
9. Tordjman S, Anderson GM, Pichard N, Charbuy H, Touitou Y. Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Jan 15; 57(2): 134–8.
10. Kulman G, Lissoni P, Rovelli F, Roselli MG, Brivio F, Sequeri P. Evidence of pineal endocrine hypofunction in autistic children. *Neuroendocrinology Letters* ISSN. 2000;172–780.
11. Martinez-Cayuelas E, Gavela-Pérez T, Rodrigo-Moreno M, Merino-Andreu M, Vales-Villamarín C, Pérez-Nadador I, ve ark. Melatonin Rhythm and Its Relation to Sleep and Circadian Parameters in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Front Neurol*. 2022 Jun 14;13: 813692.
12. Goldman SE, Alder ML, Burgess HJ, Corbett BA, Hundley R, Wofford D, ve ark. Characterizing Sleep in Adolescents and Adults with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2017 Jun; 47(6): 1682–95.

13. Baker EK, Richdale AL, Hazi A, Prendergast LA. Assessing the Dim Light Melatonin Onset in Adults with Autism Spectrum Disorder and No Comorbid Intellectual Disability. *J Autism Dev Disord*. 2017 Jul 1; 47(7): 2120–37.
14. Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nature Reviews Genetics*. 2016; 18: 3.
15. Goto M, Mizuno M, Matsumoto A, Yang Z, Jimbo EF, Tabata H, ve ark. Role of a circadian-relevant gene NR1D1 in brain development: possible involvement in the pathophysiology of autism spectrum disorders. *Scientific Reports*. 2017; 7:1.
16. Iossifov I, O’Roak BJ, Sanders SJ, Ronemus M, Krumm N, Levy D, ve ark. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature*. 2014; 515: 7526.
17. Nicholas B, Rudrasingham V, Nash S, Kirov G, Owen MJ, Wimpory DC. Association of Per1 and Npas2 with autistic disorder: support for the clock genes/social timing hypothesis. *Molecular Psychiatry*. 2007; 12: 6.
18. Yang Z, Matsumoto A, Nakayama K, Jimbo EF, Kojima K, Nagata K ichi, ve ark. Circadian-relevant genes are highly polymorphic in autism spectrum disorder patients. *Brain Dev*. 2016 Jan 1; 38(1): 91–9.
19. Abrahams BS, Arking DE, Campbell DB, Mefford HC, Morrow EM, Weiss LA, ve ark. SFARI Gene 2.0: A community-driven knowledgebase for the autism spectrum disorders (ASDs). *Mol Autism*. 2013 Oct 3; 4[1]: 1–3.
20. Asher G, Gatfield D, Stratmann M, Reinke H, Dibner C, Kreppel F, ve ark. SIRT1 Regulates Circadian Clock Gene Expression through PER2 Deacetylation. *Cell*. 2008 Jul 25; 134(2): 317–28.
21. Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem J*. 2007 May 15; 404(1): 1–13.
22. Chojdak-Łukasiewicz J, Bizoń A, Waliszewska-Prosoł M, Piwowar A, Budrewicz S, Pokryszko-Dragan A. Role of Sirtuins in Physiology and Diseases of the Central Nervous System. *Biomedicines*. 2022; Vol 10, Page 2434
23. Chang HC, Guarente L. SIRT1 mediates central circadian control in the SCN by a mechanism that decays with aging. *Cell*. 2013 Jun 6; 153(7): 1448.
24. Mehramiz M, Porter T, Laws SM, Rainey-Smith SR. Sleep, Sirtuin 1 and Alzheimer’s disease: A review. *Aging Brain*. 2022; 2: 100050.
25. Fang X, Chen Y, Wang Y, Ren J, Zhang C. Depressive symptoms in schizophrenia patients: A possible relationship between SIRT1 and BDNF. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Dec 20; 95: 109673.
26. Bu X, Wu D, Lu X, Yang L, Xu X, Wang J, ve ark. Role of SIRT1/PGC-1 α in mitochondrial oxidative stress in autistic spectrum disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Jun 23;13: 1633–45.
27. Sharma SR, Gonda X, Tarazi FI. Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. *Pharmacol Ther*. 2018 Oct 1; 190: 91–104.

28. van der Gaag RJ. Autism Spectrum Disorders: Developmental History of a Concept. *Autism Spectrum Disorders in Adults*. 2017; 1–27.
29. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943; 2: 217–250.
30. Asperger H. ‘Autistic psychopathy’ in childhood. In: Frith U, ed. *Autism and Asperger Syndrome*. Cambridge University Press. 1991; 37-92.
31. Bettelheim, B. *The empty fortress: infantile autism and the birth of the self*. New York: Free Press, 1967.
32. van der Gaag RJ. Autism Spectrum Disorders: Developmental History of a Concept. *Autism Spectrum Disorders in Adults*. 2017; 1–27.
33. Lotter V. Epidemiology of autistic conditions in young children - 1. Prevalence. *Social Psychiatry*. 1966 Dec; 1(3): 124–35.
34. Rimland B. On the objective diagnosis of infantile autism. *Acta Paedopsychiatr*. 1968; 35(4): 146-61.
35. Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord*. 1979 Mar; 9(1): 11–29.
36. van der Gaag RJ. Autism Spectrum Disorders: Developmental History of a Concept. *Autism Spectrum Disorders in Adults*. 2017; 1–27.
37. Volkmar Fr, Cohen Dj, Paul R. An evaluation of DSM-III criteria for infantile autism. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1986; 25(2): 190–7.
38. Rosen NE, Lord C, Volkmar FR. The Diagnosis of Autism: From Kanner to DSM-III to DSM-5 and Beyond. *J Autism Dev Disord*. 2021 Dec 1; 51(12): 4253.
39. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). American Psychiatric Publishing; 2000.
40. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edn. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
41. Lai MC, Lombardo M V., Baron-Cohen S. Autism. *Lancet*. 2014; 383(9920): 896–910.
42. Mandy W. The Research Domain Criteria: A new dawn for neurodiversity research? *Autism*. 2018 Aug; 22(6): 642-644.
43. Baron-Cohen S. Editorial Perspective: Neurodiversity – a revolutionary concept for autism and psychiatry. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2017 Jun 1; 58[6]:744–7.
44. Lotter V. Epidemiology of autistic conditions in young children. *Social Psychiatry*. 1966 Dec;1[3]:124–35.
45. Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, Amoakohene E, Bakian A V., Bilder DA, ve ark. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8

- Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *MMWR Surveill Summ.* 2023; 72(2).
46. Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, ve ark. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health.* 2017 Mar 3; 38:81.
 47. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, ve ark. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 Years - Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveillance Summaries.* 2018; 67(6):1–23.
 48. Zeidan J, Fombonne E, Scora J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, ve ark. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res.* 2022 May 1; 15(5): 778–90.
 49. Hertz-Picciotto I, Schmidt R, Research PKA, 2018 undefined. Understanding environmental contributions to autism: Causal concepts and the state of science. *Autism Research.* 2018; 11(4): 554–86.
 50. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, ve ark. Autism spectrum disorder. *Nature Reviews Disease Primers.* 2020; 6: 1–23.
 51. Lazar SM, Challman TD, Myers SM. Etiologic Evaluation of Children with Autism Spectrum Disorder. *Pediatr Clin North Am.* 2024 Apr 1; 71(2): 179–97.
 52. Hirota T, King BH. Autism Spectrum Disorder: A Review. *JAMA.* 2023 Jan 10 ; 329(2): 157–68.
 53. Chen WJ, Zhang Z, Wang H, Tseng TS, Ma P, Chen LS. Perceptions of Autism Spectrum Disorder (ASD) Etiology among Parents of Children with ASD. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jul 1; 18[13].
 54. Taylor MJ, Rosenqvist MA, Larsson H, Gillberg C, D’Onofrio BM, Lichtenstein P, ve ark. Etiology of Autism Spectrum Disorders and Autistic Traits Over Time. *JAMA Psychiatry.* 2020 Sep 1; 77(9): 936–43.
 55. Huguet G, Benabou M, Bourgeron T. The genetics of autism spectrum disorders. *Research and Perspectives in Endocrine Interactions.* 2016; 0: 101–29.
 56. Le Couteur AL, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, Rutter M, ve ark. Autism as a strongly genetic disorder evidence from a british twin Study. *Psychol Med.* 1995; 25(1): 63–77.
 57. Yoon SH, Choi J, Lee WJ, Do JT. Genetic and Epigenetic Etiology Underlying Autism Spectrum Disorder. *Journal of Clinical Medicine.* 2020 Mar 31; 9(4): 966.
 58. Bourgeron T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nature Reviews Neuroscience.* 2015 Aug 20; 16(9): 551–63.
 59. Huguet G, Benabou M, Bourgeron T. The Genetics of Autism Spectrum Disorders. 2016 Apr 5. In: Sassone-Corsi P, Christen Y, editors. *A Time for Metabolism and Hormones.* Cham (CH): Springer; 2016.

60. Huguet G, Benabou M, Bourgeron T. The Genetics of Autism Spectrum Disorders. *Research and Perspectives in Endocrine Interactions*. 2016; 0: 101–29.
61. Pagan C, Delorme R, Callebort J, Goubran-Botros H, Amsellem F, Drouot X, ve ark. The serotonin-N-acetylserotonin–melatonin pathway as a biomarker for autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry*. 2014 Jan 1; 4(11): e479.
62. Landrigan PJ. What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Curr Opin Pediatr*. 2010 Apr; 22(2): 219–25.
63. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Molecular Autism* 2017 8(1): 1–16.
64. Siniscalco D, Cirillo A, Bradstreet JJ, Antonucci N. Epigenetic Findings in Autism: New Perspectives for Therapy. *Int J Environ Res Public Health*. 2013 Sep 11; 10(9): 4261.
65. Gialloreti LE, Mazzone L, Benvenuto A, Fasano A, Alcon AG, Kraneveld A, ve ark. Risk and Protective Environmental Factors Associated with Autism Spectrum Disorder: Evidence-Based Principles and Recommendations. *J Clin Med*. 2019; 8(2).
66. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine*. 2017 May 1; 96(18).
67. Jasim S, Perry A. Repetitive and restricted behaviors and interests in autism spectrum disorder: relation to individual characteristics and mental health problems. *BMC Psychiatry*. 2023 Dec 1; 23(1): 1–14.
68. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, ve ark. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveillance Summaries*. 2019; 67(6): 1–23.
69. Shulman C, Esler A, Morrier MJ, Rice CE. Diagnosis of Autism Spectrum Disorder Across the Lifespan. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2020 Apr 1; 29(2): 253–73.
70. Guinchat V, Chamak B, Bonniau B, Bodeau N, Perisse D, Cohen D, ve ark. Very early signs of autism reported by parents include many concerns not specific to autism criteria. *Res Autism Spectr Disord*. 2012 Apr 1; 6(2): 589–601.
71. Baird G, Cass H, Slonims V. Diagnosis of autism. *British Medical Journal*. 2003 Aug 8; 327(7413): 488.
72. Anderson DK, Liang JW, Lord C. Predicting young adult outcome among more and less cognitively able individuals with autism spectrum disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2014 May 1; 55(5): 485–94.
73. Bal VH, Kim SH, Fok M, Lord C. Autism Spectrum Disorder symptoms from 2 to 19: Implications for diagnosing adolescents and young adults. *Autism Res*. 2019 Jan 1; 12(1): 89.
74. Bougeard C, Picarel-Blanchot F, Schmid R, Campbell R, Buitelaar J. Prevalence of Autism Spectrum Disorder and Co-morbidities in Children and Adolescents: A Systematic Literature Review. *Front Psychiatry*. 2021 Oct 27;12: 744709.

75. Lai MC, Kassee C, Besney R, Bonato S, Hull L, Mandy W, ve ark. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019 Oct 1; 6(10): 819–29.
76. Kilicaslan F, Tufan AE. Autism spectrum disorder: Comorbidity and demographics in a clinical sample. *Int J Dev Disabil*. 2024; 70(2): 241.
77. Katusic MZ, Myers SM, Weaver AL, Voigt RG. IQ in Autism Spectrum Disorder: A Population-Based Birth Cohort Study. *Pediatrics*. 2021 Dec ;148(6): 2020049899.
78. Lordan R, Storni C, De Benedictis CA. Autism Spectrum Disorders: Diagnosis and Treatment. In: Grabrucker AM, editor. *Autism Spectrum Disorders*. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021 Aug 20. Chapter 2.
79. Makrygianni MK, Gena A, Katoudi S, Galanis P. The effectiveness of applied behavior analytic interventions for children with Autism Spectrum Disorder: A meta-analytic study. *Res Autism Spectr Disord*. 2018 Jul 1; 51:18–31.
80. Myers SM, Johnson CP, Lipkin PH, Cartwright JD, Desch LW, Duby JC, ve ark. Management of Children With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2007 Nov 1; 120(5): 1162–82.
81. Genovese A, Butler MG. Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum Disorder (ASD). *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 1; 21(13): 1–18.
82. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, ve ark. Risperidone in Children with Autism and Serious Behavioral Problems. *New England Journal of Medicine*. 2002 Aug 1; 347(5): 314–21.
83. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, ve ark. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009 Dec; 124(6):1533–40.
84. Phillips L, Appleton RE. Systematic review of melatonin treatment in children with neurodevelopmental disabilities and sleep impairment. *Dev Med Child Neurol*. 2004 Nov; 46(11): 771–5.
85. Schneider L. Neurobiology and Neuroprotective Benefits of Sleep. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. 2020 Aug 1; 26(4): 848–70.
86. Vanini G, Torterolo P. Sleep-Wake Neurobiology. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2021 [cited 2024 Apr 10]; 1297: 65–82.
87. Borbély A. The two-process model of sleep regulation: Beginnings and outlook. *J Sleep Res*. 2022 Aug 1; 31(4).
88. Cohen S, Conduit R, Lockley SW, Rajaratnam SM, Cornish KM. The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD): A review. *J Neurodev Disord*. 2014 Dec 11; 6(1): 1–10.
89. Goldman SE, Richdale AL, Clemons T, Malow BA. Parental sleep concerns in autism spectrum disorders: Variations from childhood to adolescence. *J Autism Dev Disord*. 2012 Apr; 42(4): 531–8.

90. Limoges É, Mottron L, Bolduc C, Berthiaume C, Godbout R. Atypical sleep architecture and the autism phenotype. *Brain*. 2005 May; 128(5): 1049–61.
91. Goldman SE, Richdale AL, Clemons T, Malow BA. Parental sleep concerns in autism spectrum disorders: Variations from childhood to adolescence. *J Autism Dev Disord*. 2012 Apr 3; 42(4): 531–8.
92. Johnson KP, Zarrinnegar P. Autism Spectrum Disorder and Sleep. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2021 Jan 1; 30(1): 195–208.
93. Lorsung E, Karthikeyan R, Cao R. Biological Timing and Neurodevelopmental Disorders: A Role for Circadian Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. *Front Neurosci*. 2021 Mar 12; 15: 642745.
94. Cohen S, Fulcher BD, Rajaratnam SMW, Conduit R, Sullivan JP, Hilaire MAS, ve ark. Behaviorally determined sleep phenotypes are robustly associated with adaptive functioning in individuals with low functioning autism. *Sci Rep*. 2017 Dec 1; 7(1).
95. Cohen S, Conduit R, Lockley SW, Rajaratnam SM, Cornish KM. The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder [ASD]: A review. *J Neurodev Disord*. 2014 Dec 11; 6(1): 1–10.
96. Abel EA, Schwichtenberg AJ, Brodhead MT, Christ SL. Sleep and Challenging Behaviors in the Context of Intensive Behavioral Intervention for Children with Autism. *J Autism Dev Disord*. 2018 Nov 1; 48(11): 3871.
97. Lindor E, Sivaratnam C, May T, Stefanac N, Howells K, Rinehart N. Problem Behavior in Autism Spectrum Disorder: Considering Core Symptom Severity and Accompanying Sleep Disturbance. *Front Psychiatry*. 2019 ;10.
98. Liu R, Dong H, Wang Y, Lu X, Li Y, Xun G, ve ark. Sleep Problems of Children with Autism May Independently Affect Parental Quality of Life. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2021; 52: 488–99.
99. Cann N. Getting a Good Night's Sleep: Sleep Problems, Their Etiology, and Potential Interventions for Children and Adolescents with Autism. *Child Care in Practice*. 2023 Jan 2; 29(1): 22–34.
100. Mazzone L, Postorino V, Siracusano M, Riccioni A, Curatolo P. The Relationship between Sleep Problems, Neurobiological Alterations, Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder, and Psychiatric Comorbidities. *J Clin Med*. 2018 May 1; 7(5).
101. Humphreys JS, Gringras P, Blair PS, Scott N, Henderson J, Fleming PJ, ve ark. Sleep patterns in children with autistic spectrum disorders: a prospective cohort study. *Arch Dis Child*. 2014 Feb; 99(2): 114.
102. Verhoeff ME, Blanken LME, Kocavska D, Mileva-Seitz VR, Jaddoe VWV, White T, ve ark. The bidirectional association between sleep problems and autism spectrum disorder: a population-based cohort study. *Mol Autism*. 2018 Jan 30; 9(1).
103. Nguyen AKD, Murphy LE, Kocak M, Tylavsky FA, Pagani LS. Prospective Associations Between Infant Sleep at 12 Months and Autism Spectrum Disorder Screening Scores at 24 Months in a Community-Based Birth Cohort. *J Clin Psychiatry*. 2018 Jan 2; 79(1): 5332.

104. Soni SK, Basu P, Singaravel M, Sharma R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP, ve ark. Sirtuins and the circadian clock interplay in cardioprotection: focus on sirtuin 1. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021 Jan 3; 78(6): 2503–15.
105. Starnes AN, Jones JR, Circadian M,. Inputs and Outputs of the Mammalian Circadian Clock. *Biology*. 2023 Mar 28; 12(4):508.
106. Abdul F, Sreenivas N, Kommu JVS, Banerjee M, Berk M, Maes M, ve ark. Disruption of circadian rhythm and risk of autism spectrum disorder: Role of immune-inflammatory, oxidative stress, metabolic and neurotransmitter pathways. *Rev Neurosci*. 2022 Jan 1; 33(1): 93–109.
107. Wimpory D, Nicholas B, Nash S. Social timing, clock genes and autism: a new hypothesis. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2002 May 1; 46(4): 352–8.
108. Bralten J, Mota NR, Klemann CJHM, De Witte W, Laing E, Collier DA, ve ark. Genetic underpinnings of sociability in the general population. *Neuropsychopharmacology*. 2021 May 30; 46(9): 1627–34.
109. Singla R, Mishra A, Lin H, Lorsung E, Le N, Tin S, ve ark. Haploinsufficiency of a Circadian Clock Gene *Bmal1* [*Arntl* or *Mop3*] Causes Brain-Wide mTOR Hyperactivation and Autism-like Behavioral Phenotypes in Mice. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 1; 23(11).
110. Keijzer H, Smits MG, Duffy JF, Curfs LMG. Why the dim light melatonin onset [DLMO] should be measured before treatment of patients with circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2014 Aug 1; 18(4): 333–9.
111. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2011 Sep 1; 53(9): 783–92.
112. Wu Z yue, Huang S dai, Zou J jun, Wang Q xin, Naveed M, Bao H nan, ve ark. Autism spectrum disorder [ASD]: Disturbance of the melatonin system and its implications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020 Oct 1; 130: 110496.
113. Sauve AA. Sirtuin chemical mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta [BBA] - Proteins and Proteomics*. 2010 Aug 1; 1804(8) :1591–603.
114. Imai SI, Guarente L. It takes two to tango: NAD⁺ and sirtuins in aging/longevity control. *npj Aging and Mechanisms of Disease*. 2016 Aug 18; 2(1): 1–6.
115. Haigis MC, Sinclair DA. Mammalian Sirtuins: Biological Insights and Disease Relevance. *Annu Rev Pathol*. 2010 Feb 2; 5: 253.
116. Wu QJ, Zhang TN, Chen HH, Yu XF, Lv J Le, Liu YY, ve ark. The sirtuin family in health and disease. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Dec 1; 7(1).
117. Selepe MA, Kunyane P, Seboletswe P, Nair S, Cele N, Engelbrecht M, ve ark. Synthesis and evaluation of benzoylbenzofurans and isoflavone derivatives as sirtuin 1 inhibitors with antiproliferative effects on cancer cells. *Bioorg Chem*. 2022 Nov 1; 128: 106101.
118. Smith JS. Human Sir2 and the ‘silencing’ of p53 activity. *Trends Cell Biol*. 2002 Sep 1; 12(9): 404–6.

119. Quintas A, De Solís AJ, Díez-Guerra FJ, Carrascosa JM, Bogóñez E. Age-associated decrease of SIRT1 expression in rat hippocampus: Prevention by late onset caloric restriction. *Exp Gerontol*. 2012 Feb 1; 47(2): 198–201.
120. Jiao F, Gong Z. The Beneficial Roles of SIRT1 in Neuroinflammation-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 2020.
121. Herskovits AZ, Guarente L. SIRT1 in Neurodevelopment and Brain Senescence. *Neuron*. 2014 Feb 5; 81(3): 471–83.
122. Gao J, Wang WY, Mao YW, Gräff J, Guan JS, Pan L, ve ark. A novel pathway regulates memory and plasticity via SIRT1 and miR-134. *Nature*. 2010 Aug 8; 466(7310): 1105.
123. Michán S, Li Y, Chou MMH, Parrella E, Ge H, Long JM, ve ark. SIRT1 Is Essential for Normal Cognitive Function and Synaptic Plasticity. *The Journal of Neuroscience*. 2010 Jul 7; 30(29): 9695.
124. Mayo JC, Sainz RM, González Menéndez P, Cepas V, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin and sirtuins: A “not-so unexpected” relationship. *J Pineal Res*. 2017 Mar 1; 62(2): e12391.
125. Kumar R, Chatterjee P, Sharma PK, Singh AK, Gupta A, Gill K, ve ark. Sirtuin1: A Promising Serum Protein Marker for Early Detection of Alzheimer’s Disease. *PLoS One*. 2013 Apr 16; 8(4): e61560.
126. Pradhan R, Singh AK, Kumar P, Bajpai S, Pathak M, Chatterjee P, ve ark. Blood Circulatory Level of Seven Sirtuins in Alzheimer’s Disease: Potent Biomarker Based on Translational Research. *Mol Neurobiol*. 2022 Mar 1; 59(3): 1440–51.
127. Pukhalskaia AE, Dyatlova AS, Linkova NS, Kozlov KL, Kvetnaia T V., Koroleva M V., ve ark. Sirtuins as Possible Predictors of Aging and Alzheimer’s Disease Development: Verification in the Hippocampus and Saliva. *Bull Exp Biol Med*. 2020 Oct 1; 169(6): 821–4.
128. Mehramiz M, Porter T, O’Brien EK, Rainey-Smith SR, Laws SM. A Potential Role for Sirtuin-1 in Alzheimer’s Disease: Reviewing the Biological and Environmental Evidence. *J Alzheimers Dis Rep*. 2023 Jan 1; 7(1): 823–43.
129. Kishi T, Fukuo Y, Kitajima T, Okochi T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, ve ark. SIRT1 gene, schizophrenia and bipolar disorder in the Japanese population: an association study. *Genes Brain Behav*. 2011 Apr 1; 10(3): 257–63.
130. Wang D, Tang W, Zhao J, Fan W, Zhang Y, Zhang C. A Comprehensive Analysis of the Effect of SIRT1 Variation on the Risk of Schizophrenia and Depressive Symptoms. *Front Genet*. 2020 Jul 31; 11: 832.
131. Elesawy RO, El-Deeb OS, Eltokhy AK, Arakeep HM, Ali DA, Elkholy SS, ve ark. Postnatal baicalin ameliorates behavioral and neurochemical alterations in valproic acid-induced rodent model of autism: The possible implication of sirtuin-1/mitofusin-2/ Bcl-2 pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022 Jun 1; 150: 112960.
132. Hidema S, Kikuchi S, Takata R, Yanai T, Shimomura K, Horie K, ve ark. Single administration of resveratrol improves social behavior in adult mouse models of autism spectrum disorder. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2020 Nov 1; 84(11): 2207–14.

133. Mandrell BN, Avent Y, Walker B, Loew M, Tynes BL, Crabtree VML. In-Home Salivary Melatonin Collection: Methodology for Children and Adolescents. *Dev Psychobiol.* 2018 Jan 1; 60(1): 118.
134. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord.* 1980 Mar; 10(1): 91–103.
135. İncekaş-Gassaloğlu, S., Baykara, B., Avcil, S. ve Demiral, Y. (2016). Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 27(4), 266-274.
136. Owens JA, Spirito A, McGuinn M. The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. *Sleep.* 2000 Dec 15; 23(8): 1043-51
137. Fis, N. P., Arman, A., Ay, P., Topuzoglu, A., Güler, A. S., Imren, S. G., ... & Berkem, M. (2010). Çocuk Uyku Aliskanliklari Anketinin Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 11(2), 151-160.
138. Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *Am J Ment Defic.* 1985 Mar; 89(5): 485-91.
139. Sucuoğlu, B. (2003). Sorun Davranışlar Kontrol Listesi Türkçe Formu'nun psikometrik özelliklerinin incelenmesi. *Türk Psikoloji Dergisi*, 18(52), 77-91.
140. Karabekiroğlu K, Aman MG. Validity of the aberrant behavior checklist in a clinical sample of toddlers. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2009 Mar; 40(1): 99–110.
141. Mandy W. The Research Domain Criteria: A new dawn for neurodiversity research? *Autism.* 2018 Aug; 22(6): 642-644.
142. Sandin S, Schendel D, Magnusson P, Hultman C, Surén P, Susser E, ve ark. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Molecular Psychiatry.* 2015 Jun 9; 21(5): 693–700.
143. Wing L. Childhood Autism and Social Class: A Question of Selection? *The British Journal of Psychiatry.* 1980; 137(5): 410–7.
144. Kelly B, Williams S, Collins S, Mushtaq F, Mon-Williams M, Wright B, ve ark. The association between socioeconomic status and autism diagnosis in the United Kingdom for children aged 5–8 years of age: Findings from the Born in Bradford cohort. *Autism.* 2019 Jan 1; 23(1): 131–40.
145. Sun X, Allison C, Auyeung B, Baron-Cohen S, Brayne C. Parental concerns, socioeconomic status, and the risk of autism spectrum conditions in a population-based study. *Res Dev Disabil.* 2014 Dec 1; 35(12): 3678–88.
146. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. PRETERM OR EARLY TERM BIRTH AND RISK OF AUTISM. *Pediatrics.* 2021 Sep 1; 148(3).

147. Glasson EJ, Bower C, Petterson B, De Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. Perinatal Factors and the Development of Autism: A Population Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Jun 1; 61(6): 618–27.
148. Öztürk A, Sezer TA, Tezel A. Evaluation of Sleep and Television Viewing Habits of Primary School Students. *Journal of Turkish Sleep Medicine*. 2018 Sep 1; 5(3): 73–80.
149. Goodlin-Jones BL, Sitnick SL, Tang K, Liu J, Anders TF. The Children's Sleep Habits Questionnaire in toddlers and preschool children. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. 2008 Apr; 29(2): 82–8.
150. Astill RG, Van der Heijden KB, Van Ijzendoorn MH, Van Someren EJ. Sleep, cognition, and behavioral problems in school-age children: a century of research meta-analyzed. *Psychol Bull*. 2012 Nov;138(6):1109–38.
151. Henderson JA, Barry TD, Bader SH, Jordan SS. The relation among sleep, routines, and externalizing behavior in children with an autism spectrum disorder. *Res Autism Spectr Disord*. 2011 Apr 1;5(2): 758–67.
152. Mazurek MO, Sohl K. Sleep and Behavioral Problems in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016 Jun 1; 46(6): 1906–15.
153. Molloy CJ, Gallagher L. Can stratification biomarkers address the heterogeneity of autism spectrum disorder? *Ir J Psychol Med*. 2022 Sep 26; 39(3): 305–11.
154. Hardikar S, Song X, Kratz M, Anderson GL, Blount PL, Reid BJ, ve ark. Intraindividual variability over time in plasma biomarkers of inflammation and effects of long-term storage. *Cancer Causes Control*. 2014; 25(8): 969.
155. Paraíso AF, Mendes KL, Santos SHS. Brain activation of SIRT1: Role in neuropathology. *Mol Neurobiol*. 2013 Apr 25; 48(3): 681–9.
156. Yenen AS, Çak HT. Melatonin and Circadian Rhythm in Autism Spectrum Disorders. *Türk Psikiyatri Derg*. 2020 Fall;31(3):201–211.
157. Ritvo ER, Ritvo R, Yuwiler A, Brothers A, Freeman BJ, Plotkin S. Elevated daytime melatonin concentrations in autism: A pilot study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1993 Apr; 2(2): 75–8.
158. Nir I, Meir D, Zilber N, Knobler H, Hadjez J, Lerner Y. Brief report: circadian melatonin, thyroid-stimulating hormone, prolactin, and cortisol levels in serum of young adults with autism. *J Autism Dev Disord*. 1995 Dec; 25(6): 641–54.
159. Tordjman S, Anderson GM, Pichard N, Charbuy H, Touitou Y. Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Jan 15; 57(2): 134–8.
160. Tordjman S, Anderson GM, Bellissant E, Botbol M, Charbuy H, Camus F, ve ark. Day and nighttime excretion of 6-sulphatoxymelatonin in adolescents and young adults with autistic disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2012 Dec; 37(12): 1990–7.
161. Baker EK, Richdale AL, Hazi A, Prendergast LA. Assessing the Dim Light Melatonin Onset in Adults with Autism Spectrum Disorder and No Comorbid Intellectual Disability. *J Autism Dev Disord*. 2017 Jul 1; 47(7): 2120–37.

162. Goldman SE, Alder ML, Burgess HJ, Corbett BA, Hundley R, Wofford D, ve ark. Characterizing Sleep in Adolescents and Adults with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2017 Jun 1; 47(6): 1682–95.
163. Goldman SE, Adkins KW, Calcutt MW, Carter MD, Goodpaste RL, Wang L, ve ark. Melatonin in children with autism spectrum disorders: endogenous and pharmacokinetic profiles in relation to sleep. *J Autism Dev Disord*. 2014 Oct 1; 44(10): 2525–35.
164. Gagnon K, Godbout R. Melatonin and Comorbidities in Children with Autism Spectrum Disorder. *Curr Dev Disord Rep*. 2018 Sep 1; 5(3): 197.
165. Akacem LD, Wright KP, LeBourgeois MK. Bedtime and evening light exposure influence circadian timing in preschool-age children: A field study. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms [Internet]*. 2016; 1(2): 27.
166. Wu Z yue, Huang S dai, Zou J jun, Wang Q xin, Naveed M, Bao H nan, ve ark. Autism spectrum disorder [ASD]: Disturbance of the melatonin system and its implications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020 Oct 1; 130: 110496.

10. EKLER

Ek-1. Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın Adı: Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Çocuklarda, Sirtuin1 Düzeyinin Ve Melatonin Salınım Profiline Uyku İle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Araştırmanın Yürütüleceği Yerler: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı

Sayın gönüllü, bu bilgilendirilmiş olur formu bu araştırmaya katılıp katılmama kararı verebilmeniz amacıyla size bilgi vermek üzere hazırlanmıştır. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce, araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme çerçevesinde özgürce vermeniz gerekmektedir. Aşağıdaki bilgileri lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınız olursa sorunuz ve açık yanıtlar isteyiniz.

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), sosyal iletişim ve etkileşimlerin yanı sıra kısıtlı veya tekrarlayıcı davranışlarla ilişkili zorluklarla karakterize bir bozukluktur. Yaygınlığı Amerika Birleşik Devletleri 2023 yılı verilerine göre 1/36 olarak bildirilmiştir.

OSB'ye yol açan karmaşık sebepleri anlamak ve otizmde sık görülen uyku problemlerinin altında yatan nedeni anlamak amacı ile bu araştırmada serum Sirtuin1 ve Tükürük Melatonin düzeylerini incelemeyi hedefledik. Bu moleküllerin etki mekanizmaları göz önüne alındığında beyinde olağan gelişimi etkileyebileceği, uyku-uyanıklık döngüsünde rolü bulunacağı düşünülmüştür. Çalışmamızda OSB tanılı çocuklarda ve sağlıklı çocuklarda serum Sirtuin1 ve Tükürük Melatonin düzeylerinin karşılaştırılması planlanmaktadır.

Siz bu çalışmada sağlıklı kontrol grubu çocukların velilerini oluşturmaktasınız. Sizinle ve çocuğunuz ile psikiyatrik görüşme yapılmasının ardından size doldurması için ölçekler verilecek ve bu formların doldurulması yaklaşık 20-25 dakika kadar sürecektir. Araştırmanın 5 ay içinde tamamlanması öngörülmektedir. Araştırmadan elde edilecek bulguların, bu hastalıkların aydınlatılmasına ve tedavi uygulamalarının iyileştirilmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir. Bu amaçla bu çalışmaya sizin de gönüllü olarak katılmanızı teklif ediyoruz.

Çalışmaya katılmasına onam alınan tüm çocuklardan Sirtuin1 düzeylerinin değerlendirilmesi için kan, melatonin düzeylerinin değerlendirilmesi için tükürük örneği alınması planlanmaktadır. Doktor, hemşire veya sağlık personeli tarafından steril koşullarda vakumlu enjektör aracılığı ile bir kereye mahsus 10cc kadar kan örnekleme alınması planlanmaktadır, bu işlem hafif düzeyde ağrılı olabilir ancak steril koşullarda uygulanacak olması sebebi ile bulaşıcı hastalık riski taşımayacaktır. Tükürük örnekleri bir geceye mahsus olmak üzere yatmadan 3 saat önce başlayarak birer saat ara ile toplamda 4 kez olmak üzere size verilecek olan tükürük toplama kaplarına tükürme yöntemi ile ev ortamında alınması planlanmaktadır. Bu konuda izleyeceğiniz yol ve dikkat edilmesi gerekenler araştırmacı tarafından ayrıntılı bir şekilde anlatılacak ve bununla ilişkili bir yönerge size teslim edilecektir.

Alınan örneklerin biyokimyasal analizleri, hastanemiz biyokimya laboratuvarında yapılacaktır. Elde edilen bilgiler sadece bilimsel amaçlı kullanılacaktır. Çalışmanın olası riskleri tetkik için kan alımı sırasında sizin uyumunuz ile oluşabilecek risklerdir. Oluşacak herhangi rahatsızlık durumunda sizin veya ebeveyninizin isteği doğrultusunda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Bunlar dışında bu çalışmanın ruhsal/bedensel sağlığını tehlikeye atacak hiçbir özelliği bulunmamaktadır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda yapılacak muayene, laboratuvar tetkiki vs. gibi işlemler ücretsiz olup sizden veya bağlı bulunduğunuz sigorta kurumundan hiçbir ücret talep edilmeyecektir ve sizlere de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Çalışma kapsamında size verilecek herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Çalışmanın özelliği gereği herhangi bir ilaç tedavisi almakta olan çocuklar çalışmaya baştan dâhil edilmeyecektir.

Eğer çalışma ile ilgili daha detaylı bilgi almak isterseniz veya çalışma süresince aklınıza takılan bir soru olursa çalışmanın koordinatörü olan Doç.Dr. Merve Çıkılı Uytun'a ve araştırmacı olan Dr. Banu Kaymak'a danışabilirsiniz.

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllülere verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (ya da sözlü olarak dinledim). Eksik kaldığını düşündüğüm konularda sorularımı araştırmacılara sordum ve doyurucu yanıtlar aldım. Yazılı ve sözlü olarak tarafıma sunulan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anladığım kanısındayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğim konusunda karar vermem için yeterince zaman tanındı. Bu koşullar altında, araştırma kapsamında elde edilen şahsıma ait bilgilerin bilimsel amaçlarla kullanılmasını, gizlilik kurallarına uyulmak kaydıyla sunulmasını ve yayınlanmasını, hiçbir baskı ve zorlama altında kalmaksızın, kendi özgür irademle kabul ettiğimi beyan ederim.

Katılımcının/ların adı/soyadı

Araştırmacının/ların adı/soyadı

İmza/Tarih

İmza/Tarih

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın Adı: Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Çocuklarda, Sirtuin1 Düzeyinin Ve Melatonin Salınım Profiline Uyku İle İlişkinin Değerlendirilmesi

Araştırmanın Yürütüleceği Yerler: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı

Sayın gönüllü, bu bilgilendirilmiş olur formu bu araştırmaya katılıp katılmama kararı verebilmeniz amacıyla size bilgi vermek üzere hazırlanmıştır. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce, araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme çerçevesinde özgürce vermeniz gerekmektedir. Aşağıdaki bilgileri lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınız olursa sorunuz ve açık yanıtlar isteyiniz.

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), sosyal iletişim ve etkileşimlerin yanı sıra kısıtlı veya tekrarlayıcı davranışlarla ilişkili zorluklarla karakterize bir bozukluktur. Yaygınlığı Amerika Birleşik Devletleri 2023 yılı verilerine göre 1/36 olarak bildirilmiştir.

OSB'ye yol açan karmaşık sebepleri anlamak ve otizmde sık görülen uyku problemlerinin altında yatan nedeni anlamak amacı ile bu araştırmada serum Sirtuin1 ve Tükürük Melatonin düzeylerini incelemeyi hedefledik. Bu moleküllerin etki mekanizmaları göz önüne alındığında beyinde olağan gelişimi etkileyebileceği, uyku-uyanıklık döngüsünde rolü bulunacağı düşünülmüştür. Çalışmamızda OSB tanılı çocuklarda ve sağlıklı çocuklarda serum Sirtuin1 ve Tükürük Melatonin düzeylerinin karşılaştırılması planlanmaktadır.

Sizinle ve çocuğunuz ile psikiyatrik görüşme yapılmasının ardından size doldurması için ölçekler verilecek ve bu formların doldurulması yaklaşık 20-25 dakika kadar sürecektir. Araştırmanın 5 ay içinde tamamlanması öngörülmektedir. Araştırmadan elde edilecek bulguların, bu hastalıkların aydınlatılmasına ve tedavi uygulamalarının iyileştirilmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir. Bu amaçla bu çalışmaya sizin ve çocuğunuzun da gönüllü olarak katılmanızı teklif ediyoruz.

Çalışmaya katılmasına onam alınan tüm çocuklardan Sirtuin1 düzeylerinin değerlendirilmesi için kan, melatonin düzeylerinin değerlendirilmesi için tükürük örneği alınması planlanmaktadır. Doktor, hemşire veya sağlık personeli tarafından steril koşullarda vakumlu enjektör aracılığı ile bir kereye mahsus 10cc kadar kan örnekleme alınması planlanmaktadır, bu işlem hafif düzeyde ağrılı olabilir ancak steril koşullarda uygulanacak olması sebebi ile bulaşıcı hastalık riski taşımayacaktır. Tükürük örnekleri bir geceye mahsus olmak üzere yatmadan 3 saat önce başlayarak birer saat ara ile toplamda 4 kez olmak üzere size verilecek olan tükürük toplama kaplarına tükürme yöntemi ile ev ortamında alınması planlanmaktadır. Bu konuda izleyeceğiniz yol ve dikkat edilmesi gerekenler araştırmacı tarafından ayrıntılı bir şekilde anlatılacak ve bununla ilişkili bir yönerge size teslim edilecektir.

Alınan örneklerin biyokimyasal analizleri, hastanemiz biyokimya laboratuvarında yapılacaktır. Elde edilen bilgiler sadece bilimsel amaçlı kullanılacaktır. Çalışmanın olası riskleri tetkik için kan alımı sırasında sizin uyumunuz ile oluşabilecek risklerdir. Oluşacak herhangi rahatsızlık durumunda sizin veya ebeveyninizin isteği doğrultusunda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Bunlar dışında bu çalışmanın ruhsal/bedensel sağlığını tehlikeye atacak hiçbir özelliği bulunmamaktadır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda yapılacak muayene, laboratuvar tetkiki vs. gibi işlemler ücretsiz olup sizden veya bağlı bulunduğunuz sigorta kurumundan hiçbir ücret talep edilmeyecektir ve sizlere de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Çalışma kapsamında size verilecek herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Çalışmanın özelliği gereği herhangi bir ilaç tedavisi almakta olan çocuklar çalışmaya baştan dâhil edilmeyecektir.

Eğer çalışma ile ilgili daha detaylı bilgi almak isterseniz veya çalışma süresince aklınıza takılan bir soru olursa çalışmanın koordinatörü olan Doç.Dr. Merve Çıkılı Uytun'a ve araştırmacı olan Dr. Banu Kaymak'a danışabilirsiniz.

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllülere verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (ya da sözlü olarak dinledim). Eksik kaldığını düşündüğüm konularda sorularımı araştırmacılara sordum ve doyurucu yanıtlar aldım. Yazılı ve sözlü olarak tarafıma sunulan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anladığım kanısındayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğim konusunda karar vermem için yeterince zaman tanındı. Bu koşullar altında, araştırma kapsamında elde edilen şahsıma ait bilgilerin bilimsel amaçlarla kullanılmasını, gizlilik kurallarına uyulmak kaydıyla sunulmasını ve yayınlanmasını, hiçbir baskı ve zorlama altında kalmaksızın, kendi özgür irademle kabul ettiğimi beyan ederim.

Katılımcının/ların adı/soyadı

Araştırmacının/ların adı/soyadı

İmza/Tarih

İmza/Tarih

X X X X

Ek-2. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği

ÇOCUKLUK OTİZMİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (ÇODÖ)

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.

Kategorileri Dereceleme 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. Tatma, 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	
<u>TOPLAM</u>	

15–29: Otizm yok

30–36: Hafif-Orta Derecede Otistik

37–60: Aşırı Derecede Otistik

Bu ölçeğin araştırma amacıyla tercüme ve kullanım hakkı, yayıncı Western Psychological Services tarafından Füsun Akkök'e verilmiştir.

I. İNSANLARLA İLİŞKİ



1	İnsanlarla ilişki kurmada bir anormallik ya da zorluk belirtisi yok: Çocuğun davranışı yaşına uygundur. Bir şey yapması istendiğinde utangaçlık, mızımlık ya da rahatsızlık belirtileri gözlemlenebilir, ancak bunlar atipik derecede değildir.
1.5	
2	Hafif derecede anormal ilişki: Çocuk yetişkinin gözüne bakmaktan kaçınabilir, yetişkinden kaçınabilir ya da etkileşime zorlandığı zaman huysuzlaşabilir, 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 (yetişkinin farkında değilmiş) gibi gözükür. Çocuğun dikkatini çekebilmek için zaman zaman ısrarlı ve zorlayıcı girişimler gerekir. Çok az ilişki çocuk tarafından başlatılır.
3.5	
4	Aşırı 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 sesleri, kelimeleri ve hareketleri taklit edebilir.
1.5	
2	Hafif derecede anormal taklit: Çocuk çoğu zaman el çırpma, tek ses çıkartma gibi basit davranışları taklit eder; bazen sadece zorlandıktan sonra ya da gecikmeli olarak taklit eder.
2.5	
3	Orta derecede anormal taklit: Çocuk, ara sıra ve ancak yetişkinin yoğun yardım ve ısrarı ile taklit eder; taklit çoğunlukla gecikmeli olarak ortaya çıkar.
3.5	
4	Aşırı 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, çevredeki nesneler 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 bağıntısız olabilir; duygu uyandıran belirgin olaylar ve nesneler olmasa bile 'grımas', gülme ya da kaskatı kesilme görülebilir.
3.5	
4	Aşırı derecede anormal duygusal tepkiler: Tepkiler nadiren duruma uygundur; çocuk belirli bir duygu durumunda iken bu durumu değiştirmek çok zordur. Buna karşın çocuk, hiçbir şey değişmediği halde aşırı duygu değişiklikleri gösterebilir.

GÖZLEMLER:

IV. BEDENİN KULLANIMI

1	Bedenin yaşa uygun kullanımı: Çocuk normal yaşları 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, nedenin bir parçasına takılıp kalma ya da çimdikleme, kendine yönelik saldırganlık, sallanma, dönme, parmak oynatma, ayakuçlarında 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 oyuncaklara 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 oyuncaka atipik ilgi gösterebilir ya da onunla uygun olmayan, bebeksi biçimde oynar (örneğin; oyuncaka vurma, emme)
2.5	
3	Oyuncak ve 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 kaptırmış olabilir. Oyuncanın önemsiz bir parçasına odaklanabilir, nesnenin yansıttığı ışıktan çok hoşlanabilir. Yineleyici bir biçimde oyuncanın bazı kısımlarını hareket ettirebilir ya da yalnızca bir nesne ile yoğun bir şekilde oynar.

3.5	
4	Oyuncak ve nesnelere aşırı derecede uygun olmayan ilgi ve kullanım: Çocuk yukarıdaki 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 etse ya da bunları (sözel olarak) belirtse 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 ciddi biçimde direnir, eski etkinliğine devam etmeye çalışır, dikkatini başka tarafa çekmek çok zordur. Düzen değiştirildiği zaman mutsuz ve öfkeli olabilir.
3.5	
4	Değişikliğe hafif derecede anormal uyum: Çocuk değişikliğe ağır tepkiler verir. Eğer değişikliğe zorlanırsa çok fazla kızabilir ya da <u>ışbirliği</u> yapmaz ve öfke nöbetleriyle tepki verebilir.

GÖZLEMLER:

VII. GÖRSEL TEPKİ

1	Yaşına uygun görsel tepki: Çocuğun görsel davranışları normaldir ve yaşına uygundur. Görme, yeni bir nesneyi keşfetmek için diğer duyarlarla 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 ilgilenebilir, ara sıra boşluğa gözünü dikip bakabilir ya da insanların gözlerine bakmaktan da kaçınabilir.

2.5	
3	Orta derecede anormal görsel tepki: Çocuğa sık sık yaptığına bakması hatırlatılmalıdır. Boşluğa gözünü dikip bakabilir, insanların gözüne bakmaktan kaçınabilir, nesnelere alışılmadık bir açıdan bakabilir, nesneleri gözlerine çok yakın tutabilir.
3.5	
4	Aşırı 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	Yaşına uygun dinleme tepkisi: Çocuğun dinleme davranışı normal ve yaşına uygundur. Dinleme diğer duyularla birlikte kullanılır.
1.5	
2	Hafif derecede anormal dinleme tepkisi: Belirli seslere karşı hafif tepkisizlik gösterebilir ya da hafif derecede fazla tepki verebilir. Seslere tepkiler gecikebilir, çocuğun dikkatini çekebilmek için seslerin tekrar edilmesi gerekebilir. Çocuğun dikkati yabancı (dıştan gelen) seslerle dağılabilir.
2.5	
3	Orta derecede anormal dinleme tepkisi: Çocuğun seslere tepkileri değişkenlik gösterir, ilk birkaç defada sesi 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 VE DOKUNMA TEPKİSİ VE KULLANIMI

1	Tatma, koklama ve dokunmaya normal tepki ve kullanım: Çocuk yeni nesneleri yaşına uygun şekilde, genellikle bakarak ve hissederek keşfeder. Tatma ve koklama duyularını gerektiğinde kullanılabilir. 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 nesneleri ısrarlı bir şekilde ağzına koyabilir, yenmeyen nesneleri 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 nesneleri koklar, tadar ya da onlara dokunur. Çocuk ağrıyı (acıyı) tümüyle algılamaz görünür ya da hafif derecede rahatsızlık veren durumlara çok aşırı tepki verir.

GÖZLEMLER:

X. KORKU YA DA SINIRLILIK

1	Normal korku ya da sinirlilik: Çocuğun davranışları hem yaşına hem de durumuna 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	Aşırı derecede anormal korku ya da sinirlilik: Zararsız olaylar ve nesnelere ilişkin yineleyen deneyimlerden 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 normal 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. Bazı özel sözcükler ve jargon kullanılabilir.
2.5	
3	Orta derecede anormal sözel iletişim: Konuşma olmayabilir. Konuşma olsa da sözel iletişim, 'anamlı konuşma' ile 'jargon, ekolali, zaminin ters kullanımı gibi kendine özgü konuşma' karışımından oluşabilir. Anamlı konuşmada yoğun soru sorma ve belirli konular üzerinde ısrarlı durma gibi özellikler görülebilir.
3.5	
4	İleri derecede anormal sözel iletişim: Anamlı konuşma kullanılmaz. Çocuk bebeksi sesler, tuhaf ya da hayvan seslerine benzer sesler, konuşmayı andıran 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: Olgunlaşmamış sözel olmayan iletişim; 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 etmez ve diğerlerinin sözel olmayan iletişimini 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 durumdaki normal bir yaşıttan ne daha fazla ne de 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 onun performansını hafif biçimde etkiler.
2.5	
3	Orta derecede anormal etkinlik düzeyi: Çocuk oldukça aktiftir ve onu zapt etmek zordur. Sınırsız enerjisi olabilir ve uykuya dalmakta güçlük çeker. Buna karşın, oldukça hareketsiz olabilir ve harekete geçebilmek için çok fazla çaba gerekebilir.
3.5	
4	Ağır derecede anormal etkinlik düzeyi: Çocuk hareketlilik ya da hareketsizliğin 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 zekâ: 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 derecede otizm belirtileri gösterir.
2.5	
3	Orta derecede otizm: Çocuk belirli sayıda ya da orta derecede otizm belirtileri gösterir.
3.5	
4	Ağır otizm: Çocuk otizm belirtilerinden çoğunu ya da ağır derecede otizm gösterir.

GÖZLEMLER:

Ek-3. Sosyodemografik Bilgi Formu

SOSYODEMOGRAFIK VERİ FORMU

ADI SOYADI : **GÖRÜŞME TARİHİ:**
PROTOKOL: **GÖRÜŞMECİ:**
CİNSİYETİ:
DOĞUM TARİHİ : **YAŞ:**
ADRES: **TELEFON:**
GÖRÜŞMEYE GELEN:
1) Anne 2) Baba 3) Anne-baba 4) Diğer (belirtiniz.....)
KREŞ-OKUL: 1) Gitmiyor 2) Kreş.....sene 3) Okul sınıf
ÖZEL EĞİTİM: 1) Gidiyor 2) Önceden gitmiş 3) Gitmiyor
Kaç yıldır: Özel eğitim saatleri.....bireysel.....grup.....konuşma.....ergoterapi
AİLE ÖYKÜSÜ:
Aile tipi: 1) ÇEKİRDEK 2) GENİŞ
(Kimler.....)
3) Anne ile yaşıyor (A-B ayrılmış) 4) Baba ile yaşıyor (A-B ayrılmış) 5) Diğer (belirtiniz.....)
Ailenin Gelir Düzeyi: 1-) 2000 tl ve altı 2-)2000-5000 tl 3) 5000 tl ve üstü

ANNE: Yaş: **Eğitim Düzeyi:**
0-) okur-yazar değil 1-)ilkokul 2-)ortaokul 3-)lise 4-)yüksekokul 5-)üniversite. 6-)yüksek lisans

Meslek:

1-)Ev hanımı 2) Memur(.....) 3) İşçi 4) Esnaf 5)İşsiz 6) Diğer(Belirtiniz)

Tıbbi Hastalık: 1-)Yok 2-)Var (Belirtiniz).....

Psikiyatrik Hastalık: 1-)Yok 2-)Var (Belirtiniz).....

Düzenli İlaç Kullanımı: 1-)Yok 2-)Var (Belirtiniz).....

BABA: Yaş: **Eğitim Düzeyi:**

0-) okur-yazar değil 1-)ilkokul 2-)ortaokul 3-)lise 4-)yüksekokul 5-)üniversite. 6-)yüksek lisans

Meslek: 1) Memur(.....) 2) İşçi 3) Esnaf 4)İşsiz 5) Diğer(Belirtiniz.....)

Tıbbi Hastalık: 1-)Yok 2-)Var (Belirtiniz).....

Psikiyatrik Hastalık: 1-)Yok 2-)Var (Belirtiniz).....

Düzenli İlaç Kullanımı: 1-)Yok 2-)Var (Belirtiniz).....

Evlilik süresi:..... Çocuk Sayısı:.....öz.....üvey (belirtiniz.....)

KARDEŞLER:

Adları:

Kan alınanlar:

Yaşları (sırasıyla):**Cinsiyet:****Öğrenim Durumu:**

- | | | | | |
|-------------------------|-----------|------------|--------|--------------|
| 1- 1)Okul öncesi eğitim | 2)İlkokul | 3)Ortaokul | 4)Lise | 5)Üniversite |
| 2- 1)Okul öncesi eğitim | 2)İlkokul | 3)Ortaokul | 4)Lise | 5)Üniversite |
| 3- 1)Okul öncesi eğitim | 2)İlkokul | 3)Ortaokul | 4)Lise | 5)Üniversite |

Tıbbi Hastalıkları:

- 1-)Yok 2-)Var (Belirtiniz)..... Varsa hangi kardeş:

Psikiyatrik Hastalık:

- 1-)Yok 2-)Var (Belirtiniz)..... Varsa hangi kardeş:

Düzenli İlaç Kullanımı:

- 1-)Yok 2-)Var (Belirtiniz)..... Varsa hangi kardeş:

AİLEDE PSİKİYATRİK HASTALIK: 1-)Yok 2-)Var (Belirtiniz).....

AİLEDE TIBBİ HASTALIK: 1-)Yok 2-)Var (Belirtiniz).....

GEBELİK ÖYKÜSÜ:

Annenin daha önce gebelik öyküsü: 1) Yok 2) Var (Kaç kez.....)

Annenin daha önce kürtaj öyküsü: 1) Yok 2) Var (Kaç kez..... En son kaç yıl önce.....)

Annenin daha önce düşük öyküsü: 1) Yok 2) Var (Kaç kez..... En son kaç yıl önce.....)

Gebelik planı:

- 1)Planlı 2)Plansız ancak istenen bir bebek 3)Plansız ve istenmeyen bir bebek
4)Tüp Bebek(Kaçıncı Deneme.....)

Gebelikte Düzenli Takip: 1)Evet

2)Hayır

Riskli Gebelik(Düşük tehditi, kanama vb): 1)Yok 2)Var(Belirtiniz.....)

Gebelikte yatarak tedavi: 1)Yok 2)Var (Belirtiniz.....)

Annenin gebelikte tıbbi hastalığı: 1)Yok 2)Var. (Belirtiniz.....)

Gebelikte enfeksiyon 1)Yok 2)Var. (Belirtiniz.....)

Varsa: Enfeksiyon bölgesi:

Kaçıncı ayda:

İlaç Kullanımı: 1)Yok 2)Var. Varsa adı.....Süresi:.....

Yatarak tedavi: 1)Yok 2)Var.

Annenin gebelikte psikiyatrik hastalığı: 1)Yok 2)Var (Belirtiniz.....)

Annenin gebelikte ilaç kullanımı:

1)Yok 2)Var Varsa Adı.....Kaçınıcı ayda.....Süresi:.....

Gebelikte folik asit kullanımı:

1)Yok 2)Var Varsa Adı.....Kaçınıcı ayda.....Süresi:.....

Gebelikte progestan kullanımı:

1)Yok 2)Var Varsa Adı.....Kaçınıcı ayda.....Süresi:.....

Gebelikte antikoagülan (clexan) kullanımı:

1)Yok 2)Var Varsa Adı.....Kaçınıcı ayda.....Süresi:.....

Gebelikte iş hayatı:

1) Çalışmıyor 2)Çalışıyor (Kaçınıcı ayda izne çıkmış.....)

Çalışıyorsa; Stresli iş ortamı. 1. Yok 2. Kısmen stresli 3. Çok stresli (belirtiniz.....)

Gebelikte sosyal destek: 1)Yok 2)Var. (Belirtiniz.....)

Gebelikte stresör: (Boşanma-Taşınma-İş değışikliğı-Yakın kaybı vb.) 1)Yok 2)Var. (Belirtiniz...

DOĞUM ÖYKÜSÜ: Doğum zamanı (hafta):

Doğum şekli: 1)NSVD 2)C/S

Zor doğum: 1)Yok 2)Var (Belirtiniz.....)

Doğum Kilosu:.....**Doğum Boyu:**.....**Baş Çevresi:**.....

Doğum Komplikasyonu: (hipoksi vb.)

1)Yok 2)Var. (a.Sarılık b.Fototerapi c. Küvöz\YB.....gün d. Diğer-Belirtiniz.....)

GELİŞİM BASAMAKLARI:

Yürüme:.....

Konuşma: 1) Yok 2)Var (Başlangıç.....kelime.....cümle

Toplam kelime sayısı:.....

BESLENME ALIŞKANLIĞI:

Anne Sütü kaç ay: Ek gıda kaçınıcı ayda:.....

Sizin kısıtladığınız yiyecekler var mı?

1)Yok 2)Var. (Belirtiniz.....)

BAKIM VERME:

Anne kaç ay bakım vermiş?..... Şu an bakımveren.....süre.....

DUYUSAL HASSASİYET:

Ses hassasiyeti? 1)Yok 2)Var (Belirtiniz.....)

Koku hassasiyeti? 1)Yok 2)Var (Belirtiniz.....)

Tad hassasiyeti? 1)Yok 2)Var (Belirtiniz.....)

Dokunsal hassasiyet? 1)Yok 2)Var (Belirtiniz.....)

AŞI: 1)Aşılı tam 2) Aşılı eksik 3)Net hatırlanmıyor 4)Aşı yaptırılmıyor (Nedeni.....

TIBBİ HASTALIK: 1)Yok 2)Var. (Belirtiniz.....)

NÖBET (Ateşli-ateşsiz) 1)Yok 2)Var. (Ne zaman.....Kaç kere?.....)

AMELİYAT: 1)Yok 2)Var. (Belirtiniz.....)

İLAÇ KULLANIMI: 1)Yok 2)Var. (Belirtiniz.....)

ENFEKSİYON ÖYKÜSÜ1)Yok 2)Var. (Belirtiniz.....)

VARSA ANTİBİYOTİK KULLANIMI: 1)Yok 2)Var. (Belirtiniz.....)

BELİRTİLERİ İLK FARKEDEN:

1)Anne 2)Baba 3)Anne-baba 4)Öğretmen 5)Doktor. 6)Diğer.....

OTİZM BELİRTİLERİNİ AİLENİN FARKETTİĞİ ZAMAN:

İLK BAŞVURU YAŞI:.....

İLK FARKEDİLEN BELİRTİ:

1)Konuşma gecikmesi 2)Göz teması kurmama 3) İsme bakmama

4)Tekrarlayıcı hareketler 5)Hareketlilik 6)Davranım sorunları 7) Yeme sorunları

8)Uyku sorunları 9)Fark edilen belirti yok. 10)Diğer.....

GELİŞİMİNDE DURAKLAMA VEYA GECİKME:

1. Hayır 2. Evet (Belirtiniz.....)

MEVCUT TANISI:

Düzey (OSB için): 1) Level 1 2) Level 2

3) Level3

TANI YAŞI:

KOMORBİDİTE: 1) Yok 2) Var

Varsa: 1-) Gelişimsel gerilik 2) Konuşma boz (tipi:.....) 3) DEHB

4) anksiyete 5) KOKGB 6) diğer (.....) (çoklu olması durumunda 2 sinide işaretleyiniz)

ÇOCUK NÖROLOJİ DEĞERLENDİRMESİ

1) Yok 2) EEG normal 3) EEG bozuk nöbet yok 4) Nöbet öyküsü var 5) Diğer.....

İŞİTME DEĞERLENDİRMESİ: 1) Yok 2) Normal 3) İşitme kaybı.....

GENETİK TEST 1) Yok 2) Normal 3) Tanılı Genetik bozukluk

ÇOCUĞUN ŞU AN ALDIĞI TEDAVİLER (BİRDEN ÇOK İŞARETLEYİNİZ) :

1. Özel eğitim (devletin verdiği) 2. Özel eğitim (ailenin ekstra aldırıldığı)

3. Konuşma Terapisi 4. Duyu bütünleme 5. Diğer

(.....)

Etkileşim Rehberliği Önerildi mi? 1. Evet 2. Hayır,

KANITA DAYALI UYGULAMALAR DIŞINDA TEDAVİ DENEMESİ:

1) Yok

2) Var. (Belirtiniz.....)

Değişiklik Gözlenmiş mi: 1-) Hayır 2-) Çok Az 3-) Kısmen 4-) Evet- Belirgin Fark

Ek-4. Çocukluk Uyku Alışkanlıkları Anketi

ÇOCUK UYKU ALIŞKANLIKLARI ANKETİ (Okulöncesi ve Okul çağı çocukları için)

Aşağıdaki cümleler çocuğunuzun uyku alışkanlıklarını ve uykuya ilişkili muhtemel zorluklarını içermektedir. Geçen haftayı düşünerek bu sorulara cevap veriniz. 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 Genellikle (5-7)	2 Bazen (2-4)	1 Nadiren (0-1)
1) Yatağa her gece aynı saatte gider*	☐	☐	☐
2) Yattıktan sonra 20 dakika içinde uykuya dalar*	☐	☐	☐
3) Kendi başına yatağında uykuya dalar*	☐	☐	☐
4) Anne-babasının ya da kardeşinin yatağında uykuya dalar	☐	☐	☐
5) Uykuya dalarken anne-babasının odada olması gerekir	☐	☐	☐
6) Yatma saatinde mücadele eder (ağlar, yatakta durmak istemez vs)	☐	☐	☐
7) Karanlıkta uyumaktan korkar	☐	☐	☐
8) Yalnız başına uyumaktan korkar	☐	☐	☐

Uyku Davranışı

Çocuğunuzun her günlük genel uyku miktarı: _____ saat, _____ dakika
(gece uykusu ile gün içindeki uyku miktarının toplamı)

	3 Genellikle (5-7)	2 Bazen (2-4)	1 Nadiren (0-1)
9) Çok az uyur	☐	☐	☐
10) Yeterli miktarda uyur*	☐	☐	☐
11) Her gün aynı miktarda uyur*	☐	☐	☐
12) Gece yatağını ıslatır	☐	☐	☐
13) Uykusunda konuşur	☐	☐	☐
14) Uyku sırasında huzursuzdur ve çok hareket eder	☐	☐	☐
15) Gece uykusunda yürür	☐	☐	☐
16) Gece başkasının yatağına gider (anne-babasının, kardeşlerinin vs)	☐	☐	☐

17) Uykuda dış gıcırdatır (dış hekimi de bunu size söylemiş olabilir)	☐	☐	☐
18) Yüksek sesle horlar	☐	☐	☐
19) Uyku sırasında sanki nefes alması duruyor gibidir	☐	☐	☐
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 Genellikle (5-7)	2 Bazen (2-4)	1 Nadiren (0-1)
24) Uykuda bir kez uyanır	☐	☐	☐
25) Uykuda bir kereden fazla uyanır	☐	☐	☐

Gece uyandığında kaç dakika uyanık kaldığını yazınız: _____

Sabah Uykudan Kalkma/ Gündüz Uykululuk Hali

Sabahları genelde uyandığı saati yazınız: _____

	3 Genellikle (5-7)	2 Bazen (2-4)	1 Nadiren (0-1)
26) Sabah kendiliğinden uyanır*	☐	☐	☐
27) Keyifsiz bir şekilde uyanır	☐	☐	☐
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 Uykusu gelmez	2 Çok uykusu gelir	3 Uyuyakalır
32) Televizyon seyredirken	☐	☐	☐
33) Arabada yolculuk ederken	☐	☐	☐

Ek-5. Sorun Davranışlar Kontrol Listesi

Anormal/Sorun Davranış Kontrol Listesi

Çocuğun adı/soyadı: _____ Formun doldurulduğu

tarikh: ____/____/____

Formu dolduran/yakınlığı: _____

Aşağıda, çocuğunuzda gözlenebilecek çeşitli davranışlar listelenmektedir. Çocuğunuz, sözü geçen davranışı göstermiyorsa “böyle bir sorun yok (0)” seçeneğini işaretleyiniz. Okuduğunuz cümlede bahsedilen davranış çocuğunuzda gözlemlediğiniz bir davranış ise rahatsızlık derecesine göre 1-2-3 seçeneklerinden karşılık gelen kutucuğu işaretleyiniz.

Özellikle çocuğunuzun son bir ayını düşünerek yanıtlayınız, her madde üzerinde fazla zaman harcamayın- aklınıza ilk gelen genellikle doğru olanıdır!

	0 Böyle bir sorun yok	1 Var, ama rahatsız edici düzeyde değil	2 Rahatsız edici	3 Çok rahatsız edici
1. Evde, okulda, işte ya da başka yerlerde aşırı derecede hareketlidir.				
2. Amaçlı olarak kendine zarar verir.				
3. Halsiz, tembel, hareketsizdir.				
4. Diğer çocuklara ve büyüklere karşı saldırgandır (sözel ya da fiziksel olarak).				
5. Başkalarından uzak durmaya/yalnız kalmaya çalışır.				
6. Amaca yönelik olmayan, tekrarlayıcı vücut hareketleri vardır.				
7. Gürültülü sesler çıkarır (uygunsuz bir şekilde yüksek sesli ve inişli-çıkışlı).				

8. Uygunsuz bir şekilde çılgılık atar.				
9. Çok fazla konuşur.				
10. Öfke patlamaları olur.				
11. Basmakalıp davranışları; anormal, tekrarlayıcı hareketleri vardır.				
12. Zihni aşırı meşguldür; boşluğa uzun uzun bakar/dalar.				
13. Dürtüseldir (düşünmeden hareket eder).				
14. Çabucak öfkelenir ve mızızdır.				
15. Huzursuzdur, yerinde duramaz.				
16. İnsanlardan uzaktır, yalnız yapılan etkinlikleri tercih eder.				
17. Garip, tuhaf davranışları vardır.				
18. İtaatsiz, asidir; kontrol edilmesi zordur.				
19. Uygunsuz zamanlarda haykırırları /bağırımları olur.				
20. Sabit/ değişmez bir yüz ifadesi vardır; duygusal anlamlılık içermez.				
21. Başkalarını rahatsız eder.				
22. Tekrarlayıcı konuşmaları vardır.				
23. Hiçbir şey yapmadan oturup başkalarını izler				
24. İşbirliğinde bulunmaz.				
	0 Böyle bir sorun yok	1 Var, ama rahatsız edici düzeyde değil	2 Rahatsız edici	3 Çok rahatsız edici
25. Keyfi bozuktur; moralsizdir.				
26. Herhangi bir fiziksel temasa karşı direnç gösterir.				
27. Tekrar tekrar başını ileri geri hareket ettirir.				
28. Komutlara dikkat etmez / komutları				

umursamaz.				
29. İhtiyaçları hemen yerine getirilmelidir.				
30. Kendini diğer çocuklardan ya da erişkinlerden izole eder.				
31. Grup etkinliklerini bozar.				
32. Belli bir pozisyonda uzun bir süre durur ya da oturur.				
33. Kendi kendine yüksek sesle konuşur.				
34. Küçük bir sıkıntıda hemen incinir ve ağlar.				
35. Tekrarlayıcı el, vücut ve kafa hareketleri vardır.				
36. Keyfi/ morali çabucak değişir.				
37. Kuralları olan etkinliklerde ilgisizdir (tepki vermez).				
38. Yerinde duramaz (örn: ders sırasında ya da eğitimde, yemek esnasında)				
39. Belli bir süre dahi hareketsiz kalamaz.				
40. Ona yaklaşmak, onunla ilişki kurmak ya da onu anlamak zordur.				
41. Uygunsuz bir şekilde bağırır.				
42. Yalnız kalmayı tercih eder.				
43. Kelime veya vücut hareketleriyle iletişim kurma çabası göstermez.				
44. Kolaylıkla dikkati çelinebilir.				
45. Kollarını, bacaklarını tekrar tekrar sallar veya oynatır.				
46. Belli bir kelime ya da tümceyi tekrar tekrar söyler.				
47. Eşyalara tekme atar, vurur ya da kapıları çarpar.				

48. Sürekli olarak odanın içinde koşar veya zıplar.				
49. Vücudunu ileri-geri durmadan sallar.				
50. Bile bile kendine zarar verir/ kendini yaralar.				
51. Kendine herhangi bir şey söylenildiğinde hiç dikkate almaz.				
52. Kendi kendine fiziksel şiddet uygular.				
53. Hareketsizdir, asla kendiliğinden hareket etmez.				
54. Aşırı derecede hareketli olmaya meyillidir.				
55. Sevmeye/ ilgilenmeye karşı ters tepkiler verir.				
56. Bile bile komutlara uymaz.				
57. İstedikleri engellendiğinde öfke patlamaları yaşar.				
58. Başkalarına kısıtlı sosyal karşılıklar verir.				

Ek-6. Tükürük Toplama Yönergesi

Melatonin düzeyleri için tükürük örneği nasıl alınır?

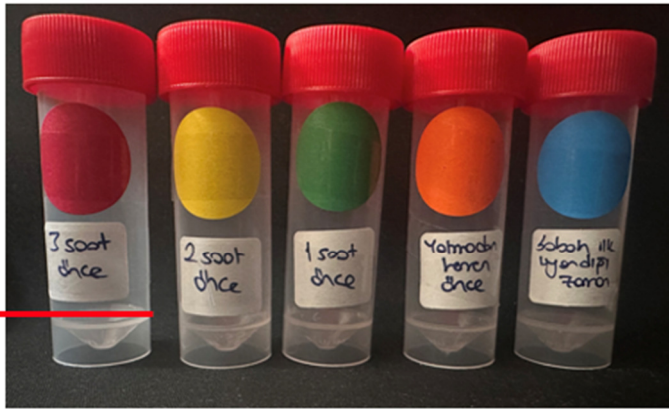
Melatonin vücutta uykuyu etkileyen bir kimyasaldır. Melatonin seviyeleri yatmadan birkaç saat önce yükselmeye başlar, yatmadan sonra zirveye ulaşır ve sonra yavaş yavaş düşer. Seviyelerinizin normal bir örüntü izleyip izlemediğini görmek için melatonin seviyelerinizi kontrol etmek istiyoruz.

YÖNERGE

- Tükürük örneği alınmadan önceki 30 dakika içinde yemek yemeyin veya içmeyin.
- Örnek toplama gününde muz, kafein (çikolata, kahve, çay, kola) ve ağır yemeklerden kaçının.
- Egzersiz yapacaksanız örnek toplama gününde hafif bir aktivite yapın.
- Test sırasında yalnızca su için. Tükürük örneğini almadan önce yemek yerseniz, yemekten sonra ağzınızı suyla çalkalayın ve tükürük örneğini almadan önce en az 30 dakika bekleyin.
- Tükürük örneğiniz kan içeriyorsa lütfen bunu toplama kağıdına not edin.
- Testin yapılacağı gün melatonin hapi almayın.
- Lütfen numune toplama tarihini ve saatini size verilen örnek toplama kağıdına işaretleyin.
- Çok parlak ışıktan kaçının. (Lambalar veya televizyondan gelen ışık sorun değil)

Yatma saatinizden 3 saat önce başlayarak her 60 dakikada bir numune alın. Toplamda 5 örnek toplayacaksınız.

- | | |
|--|-------------------------------|
| • 1.Numune (kırmızı etiketli tüp) | Yatma saatinizden 3 saat önce |
| • 2.Numune (sarı etiketli tüp) | Yatma saatinizden 2 saat önce |
| • 3.Numune (yeşil etiketli tüp) | Yatma saatinizde 1 saat önce |
| • 4.Numune (turuncu etiketli tüp) | Yatmadan hemen önce |
| • 5.Numune (mavi etiketli tüp) | Sabah ilk uyandığı zaman |



Mümkün olduğunca işaretli alana kadar tükürmeye çalışınız

Prosedür:

- ! Su için veya ağzınızı suyla çalkalayın ve tükürük örneğini almadan önce bir-iki dakika bekleyin.
- ! Lütfen yatma zamanına göre doğru renk tüpe sahip olduğunuzdan emin olun! Bu çok önemli. Hata yaparsanız lütfen toplama kağıdına hangi renk tüpü kullandığınızı yazınız.
- ! Tükürüğün ağızda birikmesine izin verin, ardından tükürün.
- ! Tüpü tabanındaki koni kadar dolana kadar tekrarlayın, ardından tüpün kapağını kapatın.
- ! Numuneyi torbaya koyun ve dondurucuda muhafaza edin.
- ! Toplama kağıda aldığınız tarih ve saati muhakkak not ediniz.

Tükürük Melatonin Toplama Çizelgesi

Lütfen tükürüğün toplandığı tarihi/saati ve varsa yorumlarınızı girin.

Örnek	Toplanma Tarihi	Toplanma Zamanı	Notlar
1 KIRMIZI (Yatmadan 3 saat önce)			
2 SARI (Yatmadan 2 saat önce)			
3 YEŞİL (Yatmadan 1 saat önce)			
4.TURUNCU (Yatmadan hemen önce)			
4 MAVİ (Sabah ilk uyandığı zaman)			