

# Otizm Spektrum Bozukluğu'nda Melatonin metaboliti düzeyi ile klinik bulgular ve uyku sorunları arasındaki ilişki

## *The relationship between melatonin metabolite level and clinical findings and sleep problems in Autism Spectrum Disorder*

Duygu Karagöz<sup>1</sup>, Özlem Yıldız Gündoğdu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uzm. Dr., Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Muğla, Türkiye <https://orcid.org/0000-0001-8832-5675>

<sup>2</sup>Prof., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Kocaeli, Türkiye <https://orcid.org/0000-0002-1303-1645>

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada otizm spektrum bozukluğu (OSB) etyolojisinde rolü olabileceği düşünülen melatonin metaboliti düzeyinin OSB'nin klinik şiddeti ve eşlik eden sorunlarına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Çalışmaya OSB tanısı ile izlenen 4-10 yaş aralığında 30 hasta ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı çocuk alınmıştır. İki grubun 12 saatlik gece idrarında melatonin metaboliti 6-hidroksimelatonin sülfat düzeyleri karşılaştırılmıştır. Otizmin klinik şiddetini belirlemek için Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği uygulanmış, mevcut uyku sorunlarını taramak amacıyla Çocuklar İçin Uyku Anketi kullanılmış, ek olarak uyku sorunları öznel olarak değerlendirilmiştir. **Bulgular:** İki grup arasında 12 saatlik gece idrarında ölçülen 6-hidroksimelatonin sülfat düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0.566$ ). OSB tanılı çocukların Çocukluk Otizmi Derecelendirme ölçek puanları ve 6-hidroksimelatonin sülfat düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p=0.548$ ,  $r: -,114$ ). OSB grubunda Çocuklar İçin Uyku Anketi puanları ile 6-hidroksimelatonin sülfat düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p=0.790$ ). **Sonuç:** Çalışmamız bu alanda yapılmış az sayıdaki çalışmalardan biri olup; her iki grupta melatonin metaboliti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış, OSB'nin klinik şiddeti ve uyku sorunları ile idrarda melatonin metaboliti arasında bir ilişki gözlenmemiştir. Gelecekte belirgin uyku bozukluğu olan OSB tanılı çocuklardan oluşan daha fazla sayıda örneklem grubu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Otizm spektrum bozuklukları, melatonin, 6-hidroksimelatonin sülfat, uyku, çocuk

### SUMMARY

**Objective:** In this study, it was aimed to investigate the effect of melatonin level, which is thought to have a role in the etiology of autism spectrum disorder (ASD), on the clinical severity of ASD and accompanying sleep disorder. **Method:** A total of 30 children who were 4- to 10-year-old and diagnosed with ASD and 20 healthy children were included. Melatonin metabolite 6-hydroxymelatonin sulfate levels measured in 12-hour night urine were compared between the two groups. Childhood Autism Rating Scale was used to determine the clinical severity of autism, Children's Sleep Questionnaire was used to screen current sleep problems, besides sleep problems were evaluated subjectively. **Results:** There was no statistically significant difference in 6-hydroxymelatonin sulfate levels measured in 12-hour night urine between the two groups ( $p=0.566$ ). The relationship between Childhood Autism Rating Scale scores and 6-hydroxymelatonin sulfate levels of children with ASD was evaluated, no statistically significant difference was found ( $p=0.548$ ,  $r: -,114$ ). There was no significant relationship between the Children's Sleep Questionnaire scores and 6-hydroxymelatonin sulfate levels in the ASD group ( $p=0.790$ ). **Conclusion:** Our study is one of the few studies in this field; there was no statistically significant difference between the melatonin metabolite values in both groups. There was no relationship between clinical severity and sleep habits of ASD and melatonin metabolite in urine. There is a need for future studies to be conducted with more sample groups of children diagnosed with ASD who have obvious sleep disorders.

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

(*Klinik Psikiyatri Dergisi* 2022;25:84-92)

DOI: 10.5505/kpd.2022.93609

## GİRİŞ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), belirtileri erken çocukluk çağında başlayan, etkileşim ve iletişim sorunları, sınırlı/yinelenen ilgi ve davranışlarla kendini gösteren, beyin gelişim ve bağlantı bozukluklarını içeren, genetik temellerine dayanan, klinik heterojenitenin olduğu çocukluk çağının nörogelişimsel bir bozukluğudur (1). Otizm etiyojisini aydınlatmaya yönelik yapılan son dönem araştırmalarda genetik, beyin işlevleri, nörokimyasal ve immünolojik etkenler ön plana çıkmaktadır (2,3,4).

Vücuttaki önemli nörokimyasallardan biri olan melatonin hormonunun son yıllarda gittikçe artan ilgi ile psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi araştırılmaktadır. Birçok araştırmada psikiyatrik hastalıklarda melatonin düzeylerinin sağlıklı kişilere göre farklılık gösterdiği bildirilmekle birlikte psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi henüz tam olarak kanıtlanamamıştır (5). Psikiyatrik hastalıklar dışında bazı bedensel hastalıklarla ve ilaç kullanımı ile melatonin düzeylerinin etkilendiği bildirilmektedir (6). Melatonin düzeylerinin yaşa bağlı olarak değiştiği, 3-5 yaşa kadar en yüksek seviyeye çıktığı, ergenlikle beraber erişkin düzeye gerilediği bilinmektedir (7). Cinsiyetin melatonin salınımı üzerine etkisinin olmadığı belirtilmiştir (8,9). Gece ve gündüz döngüsü melatonin sentez ve salınımında ana unsurdur.

Melatoninin sirkadiyen ritim düzenleyici etkisinin yanında termoregülatör, metabolik, anti-enflamatuar ve antioksidatif etki gibi pek çok fizyolojik etkisi bulunmaktadır (10, 11). Melatoninin REM uykusunun süresini uzattığı, eksikliğinde Rem uykusunun bozulması ile nörogelişimin bozulabileceği; melatoninin normal nörogelişim, sinaptogenez ve sinaptik plastisiteyi düzenlemeye yardımcı olduğu düşünülmektedir (12,13,14). Oksidatif strese karşı oldukça hassas olunan erken dönemde melatoninin güçlü antioksidan özellikleri ile nörogelişim üzerinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (15). Melatoninin; insan biy ritmi üzerine etkili, vücutta biyolojik ve fizyolojik düzenlemelerde görev alan ve nörogelişime etkisi olabileceği düşünülen bir hormon olması OSB alanında da ilgili çalışmaları arttırmaktadır.

OSB'de uyku problemlerinde multifaktöriyel bir etyoloji olduğu düşünülmektedir (16). Uyku problemlerinin aynı zamanda otizmin çekirdek ve ilgili belirtilerinde artışa yol açabileceği öne sürülmektedir (17,18). Yapılan birçok çalışmanın sonucu OSB'ye eşlik eden uyku sorunlarında melatoninin güvenli, etkin ve iyi tolere edilir bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir (19,20).

Melatonin sentezinin serotonin yolağı üzerinden olduğu bilinmektedir. Pineal bezde 5-OH- triptofan serotonine, serotonin N-asetil-transferaz (NAT) ve hidroksiindol O-metiltransferaz (HIOMT) enzimleri ile melatonine dönüşmektedir (21). OSB'de serotoninin periferik ve merkezi anormalliklerinin gösterilmesi ile melatonin düzeyinin serotonin nörobiyolojisi ile ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır (22,23,24). Otizm spektrum bozukluğunda anormal melatonin düzeyinin altında yatan mekanizmaları araştıran çalışmalar melatonin sentez yolağına, özellikle de N-asetil serotoninine melatonine çevirmede görevli AANAT ve ASMT enzimlerine odaklanmış, enzimleri kodlayan gende mutasyon olabileceği, gen anormalliklerinin olabileceği belirtilmiş, netlik kazanmamıştır (25,26). Serotonin merkezi sinir sisteminin gelişimini regüle etmesi, melatoninin nörogelişime etkisi düşünülerek serotonin sentez basamaklarındaki bir farklılığın hem melatonin hem de serotonin düzeyine etkisi ile OSB gelişimine katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (27).

OSB ile melatonin ilişkisini araştıran, melatonin düzeyinin incelendiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. (28-34). Çalışmalarda melatonin düzeyinin tespiti için idrardaki temel melatonin metaboliti ya da serum/plazma düzeyi kullanılmaktadır. İdrarda başlıca melatonin metaboliti 6 hidroksimelatonin sülfattır. Gece idrarındaki 6 hidroksimelatonin sülfat gece melatonin sentez miktarını yansıtır ve melatoninin konsantrasyonu ile yakın ilişkilidir (35). OSB'de idrarda ve serumda ölçülen melatonin düzeyinde farklılıklar sağlıklı kontrollere göre daha fazla bildirilmektedir (13). Yapılan çoğu çalışmada OSB'de gece melatonin düzeyi düşük bulunurken (28-33), iki çalışmada gündüz melatonin düzeyi yüksek bulunmuştur (28,34). Bir çalışmada OSB ve kontrol grubu arasında gece melatonin düzeyleri

arasında fark gözlenmemiştir (34).

OSB ile melatonin ilişkisini araştıran, literatüre katkı sağlayan çalışmalar incelendiğinde; çocuk ve ergenleri kapsayan daha geniş yaş aralığı ve sınırlı sayıda katılımcı ile olduğu, çocuklardan ziyade ergenler ve genç erişkinlerle çalışma yapıldığı dikkat çekmektedir. Sadece çocuklarla yapılan, idrarda/serumda melatonin metaboliti düzeyinin incelendiği az sayıda çalışmanın bulunduğu görülmektedir (22,29). Bu çalışmada OSB tanılı çocuklarda idrarda melatonin metaboliti düzeyinin incelenmesi, benzer yaş aralığında olan sağlıklı çocuklarla karşılaştırılması, OSB'nin klinik bulguları ve melatonin metabolit atılımı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve OSB'ye eşlik eden uyku sorunları olan hastaların uyku sorunu olmayan hastalarla melatonin düzeyi açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

### Örneklem

Bu çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı polikliniğinde Nisan 2016- Mayıs 2017 tarihleri arasında DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) tanı ölçütlerine göre OSB tanısı alan ve izlenen 30 çocuk hasta; kontrol grubu olarak 20 sağlıklı çocuk alınmıştır. Çalışmaya alınma kriterleri; klinik gözlem ve DSM V'e göre otizm tanısı alması, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, duygudurum bozuklukları, enürezis ek tanılarının olmaması, çocukların 4-10 yaş aralığında olması, herhangi bir ilaç tedavisi almaması ya da en az 6 aydır ilaç tedavisi öyküsüne sahip olmaması, epilepsi ve diğer nörogelişimsel bir hastalığın olmaması şeklinde belirlenmiştir. Kontrol grubu ise; genel pediatri sağlıklı çocuk izlem birimine kontrol amaçlı gelen, epilepsi ve diğer nörogelişimsel bir hastalığı ya da ruhsal bozukluğu olmayan, herhangi bir uyku sorunu tanımlamayan, ilaç tedavisi almayan ya da en az 6 aydır ilaç kullanım öyküsü olmayan, ailesinde otizm tanısı bulunmayan, 4-10 yaş arasındaki 20 çocuktan oluşmuştur. Hastaların ailelerinden ayrıntılı aydınlatılmış onam alınmıştır. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan etik kurul onayı

alınmıştır (Proje No: KÜ GOKAEK 2016/37).

Araştırmacının hazırladığı bir form ile sosyodemografik bilgilerin yanında; çocukların uyku düzeyine ilişkin, odanın aydınlanma durumu, ışıktaki mi yoksa karanlıkta mı uyuduğu gibi gece melatonin düzeyini etkileyen çevresel faktörler idrar toplama aşamasından önce sorgulanmıştır. Çocukluk otizminin derecelendirilmesi için Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) hem çocuğun gözlemi hem de ailelere yöneltilen sorularla uygulanmıştır. Ebeveynlere Çocuk için Uyku Alışkanlıkları Anketi (ÇUAA) verilip katılımcıların bir uyku sorunu olup olmadığı değerlendirilmiştir. Ek olarak uyku sorunları için öznel değerlendirme yapılmıştır. Ailelerin tamamladığı ölçekler doğrultusunda ve çocukların uyku davranışı ile ilgili veriler alındıktan sonra uygun olmayan çevresel faktörlere yönelik (odanın aydınlanma durumu, ışık) öneriler verilmiştir. Bir hastanın değerlendirilmesi yaklaşık bir saat sürmüştür.

### İdrar Toplama ve Biyokimyasal Analiz

Ailelere hangi şartlarda idrar toplanacağı anlatılmıştır. Aileler tarafından 12 saatlik periyotta gece 20.00 – sabah 08.00 arası idrarların toplanması istenmiştir. Gece idrar toplanması için tüm olguların ışıksız bir ortamda 21.00- 22.00 arası yatağa gitmesi ve sabah 07.00-7.45 arasında kalkma saatine göre sabah idrarlarının da alınması belirtilmiştir. İdrar toplanmadan önce akşam 19.45-20.00 arasında hastaların mesanelerini boşaltmaları önerilmiştir. Mevsimsel melatonin değişiminden dolayı mart- mayıs ayları arasında idrarlar toplanmıştır.

OSB ve kontrol grubuna idrar toplanmasının nasıl olması gerektiği ile ayrıntılı ilgili bilgi verilmiş, olası hataları engellemek için broşür ile bilgilerin desteklenmesi sağlanmıştır. OSB grubunda bazı aileler idrar toplamakta zorluk yaşadıklarını belirtmiş, bu sebeple bazı aileler için getirecekleri numune öncesi evde deneme yapmaları önerilmiş, 12 aile idrar toplama işlemini tekrar yaptığını belirtmiştir. Toplanan idrarların 24 saat içinde tarafımıza ulaştırılması istenmiş, idrar transferinin olumsuz etkilenmemesi için ailelere telefon ile ulaşılmıştır. Hastalardan alınan idrar kabındaki toplam idrar

volümü kaydedilip, 2 ml'lik ependorf tüp içine idrar konularak -20 derecede buzdolabında laboratuvar-  
da muhafaza edilmiştir.

Tüm idrarlar toplandıktan sonra idrardaki melatonin metabolitinin ölçülmesi için özel bir laboratu-  
vara gönderilmiştir. IBL-Hamburg (Hamburg, Almanya) markalı ELISA kiti (no.RE54031) kullanılarak ölçümler yapılmıştır. Toplanan bütün örnekler oda sıcaklığına (18-25 °C) getirildikten sonra prospektüse uyularak çalışılmış, 450 nanometre dalga boyunda absorbans değerleri ölçülmüş ardından konsantrasyonları hesaplanmıştır. İdrar 6-OH-MS konsantrasyonları (ng/ml); mililitre cinsinden idrar hacmi ile çarpılmış ve 6-OH-MS konsantrasyonu (ng) olarak değerlendirilmiştir.

### Veri Toplama Araçları

**Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ):** Bu ölçek otizm tanısını koyarken destek olmak, otizm tanısı olan çocukları zeka geriliği olan çocuklardan ayırt etmek amacı ile geliştirilmiştir. Ayrıca bu ölçek otizm şiddetini hafif-orta/ağır olarak değerlendirme imkanı tanımaktadır. 15 maddeden oluşan, klinisyen tarafından uygulanan bir davranışsal değerlendirme aracıdır. Ölçekten alınabilecek puan 15 ile 60 puan arasındadır. Toplam puanı 30'un üzerinde olan çocuklar için otizm tanısı desteklenir ve puan arttıkça otizm şiddeti artar. 30-36.5 hafif-orta, 37 ve üzeri puanlar ise şiddetli otizmi göstermektedir. Ölçeğin İncekaş tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (36).

**Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi (ÇUAA):** Bu anket uyku alışkanlıklarını ortaya koyan ve olası uyku sorunlarını tarayan bir ankettir. Bu anket ile çocuğun yatma zamanı, uyku süresi, uyku davranışı, gece uyanma sıklığı, sabah uykudan kalkma durumu ve gündüz uykululuk hali değerlendirilir. 41 puan kesim noktası olarak kabul edilmekte ve bunun üzerindeki değerler 'klinik düzeyde anlamlı' olarak değerlendirilmektedir. Türkçe geçerlilik-güvenirlik çalışmaları yapılmıştır (37).

### İstatistiksel analiz

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

### BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 30 hasta OSB grubunu, 20 çocuk kontrol grubunu oluşturmuştur. OSB grubu ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Tüm çocukların yaş, cinsiyet dağılımları Tablo 1'de gösterilmiştir.

ÇODÖ puanlarına göre hastaların % 56.7'si

Tablo 1. Grupların cinsiyet, yaş dağılımları

	OSB N (%)	KONTROL N (%)	p
Cinsiyet (kız/erkek)	3/27 (%10-%90)	9/11(%45-%55)	$p:0.007^*$
Yaş (Ort±SS)	65±20,75	90,5±67,50	$p:0.009^{**}$

Ort±SS Ortalama Standart Sapma  
\*Ki kare testi \*\*Mann-Whitney U testi



**Tablo 2:** Grupların ÇUAA ve 6-OH MS ortalamaları

	OSB	Kontrol	p
6-OH-MS (Ortanca±SS)	11280±32015 ng/ml	14650±12038 ng/ml	0,566*
(Min-mak.)	(5700,42- 25847,67)	(2358,98- 20899,50)	
ÇUAA	40±6,97	39,5±5,56	0,945*

6-OH-melatonin sülfat ÇUAA: Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi SS: Standart Sapma Min-mak.: Minimum-Maksimum değerler \* Mann-Whitney U testi

(n=17) hafif- orta (30-36,5 puan), %36,7'si (n=11) ağır (37-60 puan), %6,7'si (n=2) (<30 puan) hastalık sınırında-hastalık yok OSB belirtileri gösterdiği saptanmıştır.

OSB grubu ile kontrol grubunun ÇUAA puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0,05). Gruplar arasında 12 saatlik gece idrar 6-OH-MS düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). OSB grubundaki çocukların 6-OH MS düzeyleri ÇODÖ puanları ile karşılaştırılmış, değişkenler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (r:-,114 p>0,05). Grupların ÇUAA ve 6-OH MS ortalamaları Tablo 2'de, OSB grubunda ÇODÖ'e göre 6-OH MS düzeyleri Tablo 3'de, ÇODÖ ve 6-OH-MS düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 4'de gösterilmiştir.

OSB tanılı çocuklar içinden ÇUAA'dan 41 puan ve üzeri alan gruptaki 14 çocuğun 6-OH MS düzeylerinin 12174±42489 ng olduğu, 41 puanın altında olan gruptaki 16 çocuğun 6-OH MS düzeylerinin 9631±18082 ng olduğu saptanmış, 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir

**Tablo 3:** OSB grubunda ÇODÖ sınıflamasına göre 6-OH MS düzeyleri

	6-OH-MS	
ÇODÖ Sınıflaması	OSB yok/hastalık sınırı	7929±7369 ng/ml
	Hafif-orta	11280±38754 ng/ml
	Ağır	11208±18780 ng/ml

ÇODÖ:Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği 6-OH-MS: 6-OH-melatonin sülfat

**Tablo 4:** OSB grubunda ÇODÖ ve 6-OH MS düzeyleri arasındaki ilişki

		6-OH-MS
ÇODÖ puanı	r	-,114
	p	0,548*

ÇODÖ: Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği 6-OH-MS: 6-hidroksi-melatonin sülfat \*Spearman Korelasyon Testi r: korelasyon katsayısı

(p>0,05). Grupların ÇUAA puanlarına göre 6-OH-MS düzeyleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda; OSB tanılı çocuklar ve sağlıklı çocuklardan oluşan iki grup arasında melatonin metaboliti değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış, OSB'nin klinik şiddeti ve idrarda melatonin metaboliti arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. OSB'de uyku sorunları olanlarla olmayanlar arasında melatonin metaboliti düzeylerinde fark bulunmamıştır.

OSB ile melatonin ilişkisini araştıran ve OSB'de melatonin düzeyinin incelendiği az sayıda çalışma bulunmaktadır (28-34). Tordjman ve arkadaşları OSB tanılı 49 çocuk ve ergenden oluşan bir grupta, 12 saatlik gece idrarında melatonin metaboliti atılımının sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptamıştır (30). OSB tanılı 43 ergen ve genç erişkinin plazma melatonin konsantrasyonunun incelendiği bir çalışmada ise OSB grubunda kontrol grubuna göre daha düşük gece melatonin düzeyleri saptanmıştır (31). OSB tanılı genç erişkinlerden oluşan 43 hasta ile yapılan, 6-OH MS düzeyine hem gündüz hem gece idrarında bakılan diğer bir çalışmada hem gündüz hem gece 6-OH MS atılım hızının kontrol grubuna göre düşük olduğu tespit edilmiştir (33). OSB tanılı 14 çocuğun dahil olduğu bir başka çalışmada gece serum melatonin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır (29). OSB tanılı 24 çocuğun gece idrarında bakılan melatonin düzeylerinin incelendiği bir çalışmada, sonuçlar laboratuvar referans değerleri ile karşılaştırılmış, idrarda bakılan melatonin metaboliti düzeyleri laboratuvar kontrol değerlerinden daha düşük tespit

**Tablo 5:** OSB grubundaki çocukların düşük ve yüksek ÇUAA puanlarına göre 6-OH MS düzeyleri

	≥41 (ÇUAA)	puan <41 (ÇUAA)	puan p
OSB (Ortanca±SS)	12174.09±4248 9.26 ng/ml	9631.37±18082. 90 ng/ml	0.790*

ÇUAA: Çocuk Uyku Alışlanlıkları Anketi 6-OH-MS:6-hidroksi-melatonin sülfat  
\*Mann Whitney U testi

edilmiştir (38). Çalışmalarda çoğunlukla OSB grubunda özellikle gece idrarda melatonin metaboliti atılımının/plazma-serumda melatonin düzeyinin düşük olduğu belirtilmiş olmakla birlikte bir çalışmada farklı bir sonuç bildirilmiştir (34). Melatonin konsantrasyonunun idrarda incelendiği bu çalışmada, OSB tanılı 10 genç erişkinde idrarda bakılan gündüz melatonin düzeyinin sağlıklı kontrole göre yüksek olduğu, gece bakılan melatonin düzeylerinin sağlıklı kontroller ile benzer olduğu saptanmıştır. Ritvo ve arkadaşlarının bu çalışmasında, çalışmamıza benzer bir biçimde gece bakılan melatonin düzeylerinde OSB ve kontrol grubu arasında fark gözlenmemiştir. Ritvo ve arkadaşlarının çalışması 18 yaş aralığında, kısıtlı sayıda geç erişkinlerden oluşması, çocuk yaş grubunu içermemesi ile çalışmamızdan farklılaşmaktadır. 12 saatlik gece idrarında düşük melatonin seviyelerinin tespit edildiği çalışmalar incelendiğinde mevcut çalışmaların çocuk, ergen ve genç erişkinleri kapsayan daha geniş yaş aralığını içerdiği, çocuklardan ziyade ergenler ve genç erişkinleri dahil ettiği dikkat çekmektedir. Sadece çocuk yaş grubunu içeren, idrarda melatonin düzeylerinin incelendiği bir çalışma olduğu, bu çalışmada da kontrol grubunun laboratuvar referans değerleri ile oluşturulduğu görülmektedir (38). Melatonin düzeylerinin yaşa bağlı olarak değiştiği, 3-5 yaşa kadar en yüksek seviyeye çıktığı, ergenlikle beraber erişkin düzeye gerilediği bilindiğinden mevcut çalışmalardaki sonuçların genellenebilirliği etkilenmektedir. Çalışmamızda istatistiksel olarak fark bulunmamasının sebeplerinden birinin; hem OSB hem kontrol grubundaki katılımcıların melatonin düzeylerinin en düşük ve en yüksek değerleri arasında farkın fazla olmasına, melatonin düzeylerinin geniş bir aralıkta dağılım göstermesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. OSB grubunda minimum 5070.42ng/ml- maksimum 25,847.67 ng/ml olduğu, kontrol grubunda ise minimum 2358.98ng/ml- maksimum20,899.50 ng/ml olduğu,

her iki grup için minimum ve maksimum değer arasında geniş bir farkın olduğu gözlenmektedir. Melatonin değerlerinin geniş bir aralıkta dağılım göstermesi melatonin sentezini etkileyen diğer genetik faktörleri ve değişen serotonin nörobiyolojisi ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. Otizmde nöroendokrin çalışmalarda serotoninin periferik ve merkezi anormallikleri gösterilmiş, serotonininden melatonin oluşumunu sağlayan enzimleri kodlayan gende mutasyon olabileceği, gen anormalliklerinin olabileceği de belirtilmiştir (22,25,26). Çalışmamızda iki grup arasında melatonin düzeylerinin farklılaşmaması altta yatan melatonin sentezini etkileyen diğer genetik faktörlerin de melatonin düzeyine etki etmiş olabileceğini düşündürtebilir. Çalışmamızın mevcut çalışmalarla benzer sonuç bulunmamasının olası sebeplerinden biri de OSB tanılı küçük çocuklardan idrar toplama güçlükleri olabilir. Mevcut çalışmaların daha büyük yaş grubu ile olduğu görülmekte, büyük yaş gruplarında idrar toplama zorlukları daha az beklenmektedir. Sadece çocuk yaş grubunun dahil edildiği 2 çalışmanın birinde idrar, diğerinde serumda melatonin düzeylerinin ölçüldüğü bilinmektedir. Çalışmamızda OSB grubunda bazı aileler idrar toplamakta zorluk yaşadıklarını belirtmiş, tekrar deneme yapmışlardır. OSB ve kontrol grubuna ayrıntılı idrar toplama ile ilgili bilgi verilmesine, olası hataları engellemek için broşür ile bilgilerin desteklenmesine rağmen uygulamada zorluk yaşanmış olabileceği de akla gelmektedir.

Otizmin klinik şiddeti ve melatonin düzeyi arasındaki ilişkinin incelendiği çocuk ve ergenlerden oluşan az sayıda çalışma bulunmaktadır (13). Yapılan bir çalışmada ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) ölçeği ile otizmin klinik şiddeti doğrudan çocuk gözlemi ile değerlendirilmiş, gece idrarında ölçülen 6-OH MS düzeyinin OSB belirti şiddeti ve sözel iletişim ile negatif yönde korelasyon gösterdiği saptanmıştır (30). Tordjman ve ark.'nın sonraki yıllarda yaptığı başka bir çalışmada ergen ve genç erişkin grup çalışmaya alınmış, ADI-R (Autism Diagnostic Interview-revize) ile ebeveyn görüşmesine dayalı otizmin klinik şiddeti değerlendirilmiş, gece 12 saatlik idrarda ölçülen 6-OH MS düzeyi ile otizmin klinik şiddetininin bir belirleyicisi olan dil becerisi, taklide dayalı oyun becerisi ve tekrarlayan nesne kullanımı arasında negatif yönde korelasyon

olduğu saptanmıştır (33). OSB şiddetinin klinik gözleme dayalı olarak incelendiği bir çalışmada, OSB hafif-orta-ağır olarak sınıflandırılmış, orta-ağır olan grupta hafif olan gruba göre daha düşük melatonin düzeyleri olduğu belirtilmiştir (22). Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak OSB grubunun ÇODÖ ile davranış gözlemine dayanarak klinik şiddeti değerlendirilmiş, OSB olan çocuklar hastalık sınırında/hafif-orta/ağır olarak 3 alt grupta değerlendirilmiş, çoğunun hafif-orta düzeyde belirti şiddetine sahip olduğu gözlenmiştir. OSB'nin klinik şiddeti ve idrarda melatonin metaboliti arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Çalışmamızda toplam katılımcı sayısının az olmasına bağlı OSB klinik şiddet gruplarının daha çok hafif-orta gruptan oluşması, tüm alt grupların eşit sayıda olmaması nedeniyle literatürde bildirilen sonuçlara ulaşamamış olabilir.

Çalışmamızda OSB grubunun ÇUAA puanları ortalaması ile kontrol grubunun ÇUAA puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiş, ortalama uyku puanlarının her iki grupta anlamlı değer olan 41 kesme puanının altında olduğu tespit edilmiştir. OSB tanılı çocuklarda ÇUAA puanı 41 puan ve üzeri olan ile 41 puanın altında olanların 6-OH MS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. OSB'de uyku sorunları ve melatonin düzeyi arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada OSB'de düşük melatonin düzeyi tespit edilen grupta uyku sorunlarının gözlenmediği bildirilmiştir (33). Plazmada melatonin düzeyinin incelendiği bir çalışmada, aileden alınan bilgi ve ÇUAA ile uyku bozuklukları değerlendirilmiş, melatonin eksikliğinin sadece insomnia ile ilişkili bulunduğu belirtilmiştir (27). OSB tanılı çocuklardaki idrarda melatonin atılımı ile uyku sorunları arasındaki ilişkinin incelendiği bir başka çalışmada uyku sorunları için ayrıntılı değerlendirme polisomnografi (PSG) ve ÇUAA ile yapılmış; PSG Non-REM evre 1,4 ve ÇUAA toplam puan skorları arasında bir ilişkinin gözlenmediği belirtilmiştir. Aynı çalışmada melatonin düzeyleri ile NREM evre 2 ile ters, NREM evre 3 ile pozitif ilişki saptanmıştır (39). OSB'de melatonin seviyelerinin uyku problemleri ile ilişkisini araştıran az sayıda çalışma olduğu görülmekte, çoğunda korelasyon bulunmadığı belirtilmektedir (40). Çalışmamızda

yazın ile uyum gösteren bulgular görülmekle birlikte OSB'de melatonin düzeyleri ve uyku sorunları arası ilişkide farklı sonuçlar bildirilmekte, uyku bozuklukları için klinik değerlendirmenin ön planda tutulduğu görülmekte, klinik değerlendirmenin yanı sıra daha kapsamlı nesnel değerlendirmelerin gerekli olduğu düşünülmekte, daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda; toplam katılımcı sayısının az olması, OSB tanılı küçük çocuklarda 12 saatlik idrar toplamanın zorlukları nedeni ile sadece 12 saatlik gece idrarında melatonin metaboliti bakılması, toplam katılımcı sayısının az olmasına bağlı OSB klinik şiddet gruplarının daha çok hafif-orta gruptan oluşması, tüm alt grupların eşit sayıda olmaması bu çalışmanın önemli kısıtlılıklarındandır.

## SONUÇ

OSB gibi etyolojisi karmaşık ve çok etkenli bir hastalığın sebebinin tek bir nedene bağlanamayacağı açık olmakla birlikte nörokimyasal maddelerin OSB ile ilişkisi hala çok iyi anlaşılmış değildir. Birçok psikiyatrik bozuklukta sağlıklı bireylere göre melatonin düzeylerinde farklılıklar bildirilmekte, OSB'de son yıllarda serotonin ve melatonin gibi önemli nöroendokrin maddeler hem etyolojik etmenleri belirlemek hem de tedavi süreci için araştırılmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda etyolojide ve tedavide önemli olabileceği düşünülen melatonin metaboliti düzeyi OSB ve sağlıklı kontrollerde araştırılmıştır. Çalışmamız bu alanda yapılmış az sayıdaki çalışmalardan biri olup; her iki grupta melatonin metaboliti düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış, OSB'nin klinik şiddeti ve uyku sorunları ile idrarda melatonin metaboliti düzeyi arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

Gelecekte daha fazla sayıda, özellikle çocuk yaş grubundan oluşan katılımcılar ile yapılan ve uygulamadaki olası hataların önüne geçmek için plazma/serum düzeyleri ile melatonin düzeyinin ölçüleceği çalışmaların planlanması önerilebilir. Daha büyük örneklemede OSB klinik şiddeti ile melatonin düzeyleri arasındaki ilişkinin

değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Belirgin uyku bozukluğu olan OSB tanılı çocuklarla yapılacak çalışmalarla uyku bozukluğu ve melatonin düzeyleri arasında ilişkinin olup olmadığının değerlendirilmesi daha kapsamlı bir sonuç verebilir. Gelecekte yapılacak genetik çalışmalarla da melatonin sentezinin geręekleştii dokuların ortak düzenleyici genetik faktörlerinin tanımlanması ile altta yatan mekanizmaların aydınlatılabileceği düşünölmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5R), Washington DC: Author; 2013.
2. Landrigan P. What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Curr Opin Pediatr* 2010;22(219):25
3. Miles J. Autism spectrum disorders: a genetic review. *Genet Med* 2011;13(278):94.
4. Gurrieri F. Working up autism. The practical role of medical genetics. *Am J Med Genet* 2012;16 0(104):10.
5. Özçelik F, Erdem M, Bolu A, Gülsün M. Melatonin: Genel Özellikleri ve Psikiyatrik Bozukluklardaki Rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2013;5(2):179-203
6. Penev PD, Zee P. Melatonin: a clinical perspective. *Ann Neurol* 1997; 42(545):553.
7. Waldhauser F, Frisch H, Waldhauser M, Zeitlhuber U, Waldhauser M, Wurtman RJ. Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet* 1974;1(362):365.
8. Cavallo A, Dolan LM. 6-Hydroxymelatonin sulfate excretion in human puberty. *J Pineal Res* 1996;21(4):225-30.
9. Griefahn B, Bröde P, Blaszkewicz M, Remer T. Melatonin production during childhood and adolescence: a longitudinal study on the excretion of urinary 6- hydroxymelatonin sulfate. *J Pineal Res* 2003;34(1):26-31.
10. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 11–24.
11. Bourgeron T. The possible interplay of synaptic and clock genes in autismspectrum disorders. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2007; 72: 645–654.
12. Merchant NM, Azzopardi DV, Hawwa AF, McElnay JC, Middleton B, Arent J, Arichi T, Gressens P, Edwards AD. Pharmacokinetics of melatonin in preterm infants. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76:725-33.
13. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:783–92.
14. Tordjman S, Najjar I, Bellissant E, Anderson GM, Barbuoth M, Cohen D, Jaafari N, Schischmanoff O, Fagard R, Lagdas E, Kermarrec S, Ribardiere S, Bothol M, Fougrou C, Bronsard G, Leconte JV. Advances in the research of melatonin in autism spectrum disorders: literature review and new perspectives. *Int J Mol Sci* 2013; 14:20508-4
15. Braam W, Ehrhart F, Maas APHM, Smits MG, Curfs L. Low maternal melatonin level increases autism spectrum disorder risk in children. *Res Dev Disabil* 2018; 82:79-89.
16. Souders MC, Zavodny SE, Eriksen WT, Rebecca S, Connell J, Kerns C, Schaff R, Martin JPS. Sleep in children with Autism Spectrum Disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2017;19(6):34.
17. Mayes SD, Calhoun SL, Bixler EO, Vgontzas AN. Sleep problems in children with autism, ADHD, anxiety, depression, acquired brain injury, and typical development. *Sleep Medicine Clinics* 2009;4:19
18. Goldman SE, McGrew S, Johnson KP, Richdale A, Clemons T, Malow BA. Sleep is associated with problem behaviors in children and adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Res Autism Spectr Disord* 2011;5:1223-1229.
19. Giannotti F, Cortesi F, Cerquiglini A. An open-label study of controlled-release melatonin in treatment of sleep disorders in children with autism. *J Autism Dev Disord* 2006;36(741):752.
20. Yenen AS, Çak HT. Otizm Spektrum Bozukluklarında Melatonin ve Sirkadiyen Ritim, Gözden Geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2020;31(3):201-11
21. Boutin JA, Audinot V, Ferry G, Delagrang F. Molecular tools to study melatonin pathways and actions. *Trends Pharmacol Sci* 2005;26(8):412-9
22. Haidar A, Omar F, Emad A. Low oxytocin and melatonin levels and their possible role in the diagnosis and prognosis in Iraqi autistic children. *Saudi Med J* 2016; 37:29-36.
23. Gabriele S, Sacco R, Persico AM. Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24: 919–929.
24. Lam KS, Aman MG, Arnold LE. Neurochemical correlates of autistic disorder: a review of the literature. *Res Dev Disabil* 2006; 27: 254–289.
25. Jonsson L, Ljunggren E, Bremer A, Pedersen C, Landen M, Thuresson K, Giacobini M, Melke J. Mutation screening of melatonin-related genes in patients with autism spectrum disorders. *BMC Med Genomics* 2010;3:10.
26. Toma C, Rossi M, Sousa I, Blasi F, Bacchelli E, Alen R, Vanhala R, Monaco AP, Jarvela I, Maestrini E. International Molecular Genetic Study of Autism Consortium is ASMT a susceptibility gene for autism spectrum disorders. A replication study in European populations. *Mol Psychiatry* 2007;12:977-979.
27. Pagan C, Delorme R, Callebert J, Botros HG, Amsellem F,



- Drouot X, Boudebese C, Dudal KL, Nguyen N, Laouamri H, Gillberg C, Leboyer M, Bourgeron T. The serotonin-N-acetylserotonin-melatonin pathway as a biomarker for autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry* 2014; 4:e479.
28. 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; 25:641-654.
29. Kulman G, Lissoni P, Rovelli F, Roselli MG, Brivio F, Sequeri P. Evidence of pineal endocrine hypofunction in autistic children. *Neuroendocrinol* 2000;20:31-34.
30. 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;57(2):134-138.
31. Melke J, Goubran Botros H, Chaste P. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry* 2008;13:90-98.
32. Mulder EJ, Anderson GM, Kemperman RFJ, Duinkerken AO, Minderaa RB, Kema IP. Urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid, serotonin and 6-sulphatoxymelatonin in normoserotonemic and hyperserotonemic autistic individuals. *Neuropsychobiology* 2010; 61:27-32.
33. Tordjman S, Anderson GM, Belissant E, Bothol M, Charbuy H, Camus F, Graignic R, Kermarrec S, Fougerou C, Cohen D, Touitou Y. Day and nighttime excretion of 6-sulphatoxymelatonin in adolescents and young adults with autistic disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37(1990):1997.
34. Ritvo E, Ritvo R, Yuliwer A, Brothers A, Freeman BJ, Plotkin S. Elevated daytime melatonin concentration in autism. *Child Adolesc Psychiatry* 1993;2:75-78.
35. Neto JC, Amaral FG. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights, *Review Endocr Rev* 2018 Dec 1;39(6):990-1028.
36. İncekaş S, Baykara B, Avcil S, Demiral Y. Çocukluk otizmi derecelendirme ölçeği, Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2016;27(4):266-74
37. Fiş NP, Arman A, Topuzoğlu A, Güler AS, Gökçe S, Berkem M. Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketinin Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği. *Anadolu Psikiyatr Derg* 2011; 11(2)(151):160
38. Leu RM, Beyderman L, Botzolakis EJ, Surdyka K, Wang L, Malow BA. Relation of melatonin to sleep architecture in children with autism. *J Autism Dev Disord* 2011; 41(4): 427-433
39. Leu R, Beyderman L, Botzolakis E, Surdyka K, Wang L, Malow BA. Relation of Melatonin to Sleep Architecture in Children with Autism. *J Autism Dev Disord* 2011;41(4):427-433
40. Carmassi C, Palagini L, Caruso D, Masci I, Nobili L, Vita A, Osso L. Systematic Review of Sleep Disturbances and Circadian Sleep Desynchronization in Autism Spectrum Disorder: Toward an Integrative Model of a Self-Reinforcing Loop. *Front Psychiatry* 2019; 10: 366.