

Otizm Spektrum Bozukluklarında Melatonin ve Sirkadiyen Ritim



A. Selma YENEN¹, H. Tuna ÇAK²

ÖZET

SUMMARY

Amaç: Otizm spektrum bozukluğu (OSB), erken çocukluk döneminde başlayan sosyal-duygusal alanlarda yetersizlik, kısıtlı, tekrarlayıcı ilgi alanları ve davranışlarla karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. Otizm spektrum bozukluğu fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, son zamanlarda sirkadiyen ritim ve melatonin fizyolojisindeki farklılıkların OSB etyopatogenezine katkısı merak edilen ve araştırılan bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu gözden geçirme yazısında melatonin, sirkadiyen ritim ve OSB arasındaki ilişkinin ele alınması amaçlanmıştır.

Yöntem: PubMed veri tabanında 1990-2019 yılları arasında yayınlanan makaleler gözden geçirilmiş, konuyla ilgili alan yazınında öne çıkan araştırmalar değerlendirme kapsamına alınmıştır.

Bulgular: Otizm spektrum bozukluğunda melatonin düzeyinde azalma sık görülen bir bulgu olmakla birlikte OSB'ye sık eşlik ettiği bilinen uyku bozukluklarının tedavisinde melatoninin yüz güldürücü sonuçlar verdiği pek çok çalışmayla gösterilmiştir. Benzer şekilde sirkadiyen ritim bozuklukları da OSB'de sıklıkla bildirilmekte ve sirkadiyen ritim bozukluklarının nörogelişimin erken dönemlerinde sinaptik plastisiteye etkisi üzerinden hastalığa duyarlılığı arttırabileceği düşünülmekte, sirkadiyen saat gen mutasyonlarının OSB'de sık görüldüğü bildirilmektedir.

Sonuç: Melatonin ve sirkadiyen ritim ile OSB ilişkisini anlamak için daha çok çalışma gereklidir. Elde edilecek veriler melatoninin sadece OSB etiolojisindeki rolüne ışık tutmakla kalmayacak, aynı zamanda OSB'de erken müdahale seçenekleri için de yol gösterici olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Melatonin, sirkadiyen ritim, otizm spektrum bozukluğu, nörogelişim, genetik, sinaptik plastisite, nörobiyoloji, uyku

Melatonin and Circadian Rhythm in Autism Spectrum Disorders

Objective: Autism spectrum disorders (ASD) are neurodevelopmental disorders of early childhood which are characterized by limited social-emotional reciprocity and restricted, repetitive patterns of interest and behaviors. The pathophysiology of ASD has not been fully elucidated. Dysregulation of circadian rhythm and melatonin might play a role in ASD pathogenesis. This article aims to review the relationship between melatonin, circadian rhythm and ASD in detail.

Method: Articles published in the PubMed database between 1990-2019 were reviewed and prominent studies in the scope of the review were included.

Results: Decreased melatonin levels were detected frequently in ASD and melatonin replacement treatment for sleep disorders accompanying ASD has given satisfactory results. Similarly, circadian rhythm disorders were frequently reported in ASD, which might increase the susceptibility to ASD through their effects on synaptic plasticity in the early neurodevelopment. Mutations in the clock-controlled genes were also common in ASD.

Conclusion: Further are required for understanding the relationship between melatonin, circadian rhythm and ASD, which will not only shed light on the role of melatonin in the etiology of ASD, but may also guide to early intervention options.

Keywords: Melatonin, circadian rhythm, autism spectrum disorder, neurodevelopment, genetics, synaptic plasticity, neurobiology, sleep

Geliş Tarihi: 03.09.2019, **Kabul Tarihi:** 09.01.2020, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 02.09.2020

¹Asis., ²Doç., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Bl., Ankara.

ASY: <https://orcid.org/0000-0002-1106-5809>, **HTÇ:** <https://orcid.org/0000-0001-9514-0855>

Dr. A. Selma Yenen, e-posta: selmayenenn@gmail.com

GİRİŞ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), sosyal-iletişimsel alanda yetersizlik, sınırlı ilgi alanları, stereotipik ve tekrarlayıcı davranışlarla karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur (APA 2013). Otizm spektrum bozukluğu sıklığının 2000-2014 yılları arasında %0,6'dan %1,6'ya arttığına resmi olarak açıklanmasıyla birlikte bozukluğun etyopatogenezine yönelik çalışmalar hız kazanmıştır (Baio ve ark. 2014). Otizm spektrum bozukluğuna neden olan etkenler tam olarak bilinmemekle birlikte pek çok farklı genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (Anney ve ark. 2012, Hallmayer ve ark. 2011). Sirkadiyen ritim bozukluğu ve melatonin fizyolojisindeki anormalliklerin OSB etyopatogenezine etkisi de son zamanlarda merak edilen ve araştırılan bir konu olmaktadır. Melatonin salınımında farklılıklar OSB'de sık görülmekle birlikte sirkadiyen ritim düzenleyici ve nöroprotektif etkileri olan bu hormonun nörogelişimsel hastalıklardan koruyucu rol oynayabileceği düşünülmektedir.

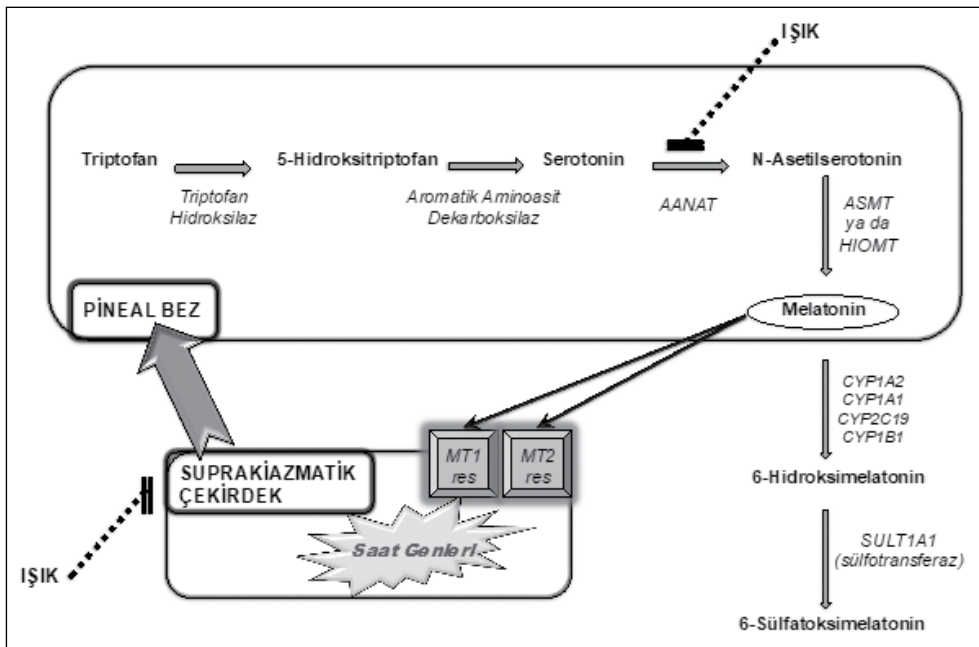
Bu gözden geçirme yazısında melatonin, sirkadiyen ritim ve OSB arasındaki ilişkinin bütünlüğü olarak ele alınması amaçlanmıştır. Bu amaçla 1990-2019 yılları arasında, "melatonin, sirkadiyen ritim, otizm spektrum bozukluğu, nörogelişim, genetik, sinaptik plastisite, nörobiyoloji, uyku" anahtar sözcükleri kullanılarak Pubmed arama motoru aracılığıyla taranmış, konuyla ilgili alanyazınında öne çıkan araştırmalar değerlendirme kapsamına alınmıştır.

MELATONİN

Melatoninin keşfi, Lerner ve arkadaşları tarafından pineal dokudan bir indolamin türevidir olan "N-acetyl-5-methoxytryptamine"

yapısındaki molekülün izole edilmesiyle olmuştur (Lerner ve ark. 1958). Keşfedilmesinden kısa bir süre sonra pineal bezdeki sentez yolu tespit edilmiştir (Axelrod ve Weissbach 1960). Pineal bez dışında diğer birçok organ melatonin sentezleyebilir; ancak kan melatonin düzeyindeki diurnal ritim sadece pineal bez sekresyonunun bir işlevidir (Naseem ve ark. 2014, Hardeland 2009). İndoleamin türevidir ve iki fonksiyonel grup içeren amfilik yapıya sahiptir sayesinde melatonin kan-beyin bariyerinden kolaylıkla geçebilir ve tüm vücut sıvılarına dağılır. Kan dışında serebrospinal sıvı, safra, tükürük, semen, yumurtalık foliküler sıvı ve amniyon sıvısı gibi diğer vücut sıvılarında da bulunur ve bu sıvılarda melatonin konsantrasyonları kandakine oranla sıklıkla daha yüksektir (Carpentieri ve ark. 2012, Reiter ve ark. 2010). Pineal bezde melatonin üretimiyle ilgili en erken bulgulardan biri, sentez ve salgılanmasında ışık-karanlık döngüsü tarafından belirlenen bir sirkadiyen ritim sergilemesidir (Axelrod ve ark. 1965). Melatonin sekresyon zamanlaması ve miktarı bireyler arası büyük farklılıklar gösterir, ancak sağlıklı bireylerde gündün güne hormonal parmak izi gibi yüksek oranda tekrarlayan bir ritme sahiptir (Arendt ve Skene 2005). Sağlıklı erişkinlerde melatonin seviyesi gece 2 ve 4 arasında 60-200 pg/mL ile zirve yapar ve gün boyunca 0-20 pg/mL'ye düşer (Sae-Teaw ve ark. 2013). Gün boyunca melatonin düzeyinde görülen bu dalgalanma canlıyı uykuya ya da güne hazırlar.

Melatonin sentezi triptofanın pinealositlere alınmasıyla başlar, sırasıyla triptofan hidroksilaz, dekarboksilaz, arilalkilamin N-asetiltransferaz (AANAT), asetilserotonin O-metiltransferaz (ASMT) ya da diğer adıyla hidroksiindol O-metiltransferaz (HIOMT) enzimleriyle sentezlenir (Şekil 1). Karaciğerde önce sitokrom p450 monooksijenazlar (esas olarak CYP1A2) aracılığıyla hidroksilasyona ve daha sonra



Şekil 1. Melatonin Sentezi

AANAT: arilalkilamin n-asetiltransferaz;
ASMT: asetilserotonin o-metiltransferaz;
HIOMT: hidroksiindol o-metiltransferaz;
MT1, MT2: hücre membranındaki G protein kenetli melatonin reseptörleri;
CYP1A2, CYP1A1, CYP2C19, CYP1B1: sitokrom p450 monooksijenazlar

sülfatla konjugasyona uğrayarak oluşan 6-sülfatoksimeselatonin (6-SM) metaboliti idrarla vücuttan atılır (Skene ve ark. 2001). 6-SM düzeyinin, melatoninin plazma seviyesini mükemmel bir şekilde yansıttığı düşünülmektedir (Amaral ve Cipolla- Neto 2018).

Pineal bezdeki melatonin sentezi karanlıkta suprakiazmatik nükleusun (SCN) pineal beze gönderdiği elektriksel sinyal ile başlar ve SCN tarafından 24 saatlik aydınlık/karanlık döngüsüne göre ayarlanır. Memelilerde SCN'yi pineal beze bağlayan nöral devreler oldukça karmaşıktır. Karanlıkta bu devreler aktive olurken; ışık ise bu aktivasyona engel olur, AANAT enziminin aktivitesini azaltır ve melatonin sentezini baskılar (Kappers 1965, Moller 1979, Moore 1996, Maronde ve Stehle 2007). Sentezlenen melatonin kana ve üçüncü ventrikülünden serebrospinal sıvıya geçer, SCN'deki nöronlara erişebilir ve bu nöronların ateşleme hızını etkileyerek sirkadiyen ritmi sıfırlayabilir. Melatonin çeşitli etkilerini başlıca hücre membranındaki G protein kenetli reseptörler (MT1 ve MT2), yetim nükleer reseptörler (RZR/ROR α), sitozolik reseptörler (MT3) ya da reseptör bağımsız olarak gösterebilmektedir (Jockers ve ark. 2016, Amaral ve Cipolla-Neto 2018). Melatonin SCN üzerindeki sıfırlama ve geri bildirim etkisini ise özellikle MT1 ve MT2 reseptörleri aracılığıyla göstermektedir (Reiter 2010).

Melatoninin Nörogelişime Etkisi

Melatoninin en bilinen etkisi sirkadiyen ritim düzenleyici etkisidir. Ek olarak melatonin uyku düzenleyici, termoregülatör, anti-kanserojen, metabolik, anti-enflamatuar ve antioksidatif etki gibi pek çok fizyolojik etkiye sahip olan çok önemli bir nörohormondur. Yenidoğanda melatonin sentezi doğumdan sonraki yaklaşık 9–15 haftadan önce başlamaz (Kennaway ve ark. 1996). Pineal bezin doğumdan sonra olgunlaşması nedeniyle fetüs maternal melatonine bağımlıdır ve fetal melatonin seviyeleri annenin sirkadiyen melatonin ritminin bir yansımasıdır (Cohen ve ark. 2012). Maternal melatonin kan-plasenta bariyerini kolayca geçerek fetal sirkadiyen ritmin kurulmasını sağlar ve normal nörogelişim için gerekli olan normal uyku düzeni ve sirkadiyen ritim oluşumunu sağlayan fotoperiyodik bilgileri fetusa taşır (Reiter ve ark. 2013). Maternal melatonin anne sütünün içine de kolayca geçer ve yenidoğan döneminde de bebeğin melatonin kaynağını oluşturur. REM uykusu, melatonin ile yakından ilişkilidir. Melatonin, REM uykusunun süresini uzatırken, eksikliği non-REM (NREM) dönemlerini arttırmaktadır (Tamura ve ark. 2008). Çalışmalar, normal uyku örüntüsünün nöral gelişimde çok önemli olduğunu ve nöral gelişimin çoğunlukla REM döneminde olduğunu göstermektedir (Voiculescu ve ark. 2014, Tamura ve ark. 2008). Bu bağlamda, REM uykusu bozulursa, nörogelişimin bozulabileceği; melatoninin normal nörogelişim, sinaptogenez ve sinaptik plastisiteyi düzenlemeye yardımcı

olduğu düşünülmektedir (Morrissey ve ark. 2004, Kong ve ark. 2008, Merchant ve ark. 2013, Rossignol ve Frye 2011, Tordjman ve ark. 2013). Fetal ve yenidoğan nörogelişim dönemi, hücre farklılaşması ve çoğalması için çok fazla enerji gerektiren bir dönemdir. Oksidatif strese karşı oldukça hassas olunan bu dönemde melatonin güçlü antioksidan özellikleri ile nörogelişim üzerinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Gebelik sırasındaki sağlıklı melatonin düzeyinin, nöroproteksiyona yardım ettiği ve hassas olan merkezi sinir sistemindeki aşırı oksidatif stresin azaltılması ile fetüsün normal nörogelişimine katkı sağlayarak OSB gelişim riskini azaltabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda yapılan yakın zamanlı bir araştırmada OSB tanısı konulmuş bireylerin annelerinin 6-sülfatoksimeselatonin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Braam ve ark. 2018). Fetal melatonin kaynağının plasentayla geçen maternal melatonin olması nedeniyle, annedeki yetersiz melatoninin doğum öncesi OSB'ye katkı sağlayan bir duyarlılık faktörü olabileceği öne sürülmektedir (Pagan ve ark. 2014). Yapılacak yeni çalışmalarla beraber annedeki yetersiz melatoninin OSB için bir risk faktörü olma hipotezinin doğrulanması durumunda risk altındaki bireylere erken müdahale ihtimali de gündeme gelecektir.

Melatonin pineal bezden sentezlendikten sonra serebrospinal sıvıya geçer ve burada sergilediği sirkadiyen ritim ile biyolojik ritim ve nöroendokrin fonksiyonlar arasında eşzamanlılık sağlar. Melatonin düzeyindeki dalgalanmalar özellikle beyin ventriküllerinde belirgin olup, ventriküler melatonin düzeyi plazmadan neredeyse 75 kat daha fazla olabilmektedir (Pang ve ark. 1990, Cardinali ve ark. 1997, Reiter ve Tan 2002). Melatoninin etkisine duyarlı olduğu kabul edilen önemli beyin yapılarından biri de ventriküllere komşuluğu ile hipokampüstür (Hogan ve ark. 2001, El-Sherif ve ark. 2002). Melatoninin sıçanlarla yapılan bir çalışmada hipokampüsün hilar ve yosun nöronlarında dendrit oluşumu, genişlemesi ve karmaşıklığı arttırdığı (Dominguez ve ark. 2015), farelerle yapılan başka bir çalışmada hipokampal nöronların tekrarlayan uyarılara verdiği yanıtı değiştirerek hipokampal plastisite üzerine etkisi gösterilmiştir (El-sherif ve ark. 2003). Sıçanlarla yapılan başka bir çalışmada ise, valproik asit verilerek oluşturulan OSB modelindeki bozulmuş hipokampal serin/treonin kinaz (CaMKII/PKC/PKA) fosforilasyonunun melatonin tedavisi sonrası düzeldiği ve kontrol grubuna kıyasla sosyal etkileşim davranışlarında artma olduğu bildirilmiştir (Tian ve ark. 2014).

Melatoninin ayrıca nörotransmitter seviyelerinde değişikliklere neden olarak eksitasyon/inhibisyon (E/I) dengesine etkisiyle de nörogelişimde rol oynadığı düşünülmektedir (Wan ve ark. 1999, Zhang ve ark. 1999, Escames ve ark. 2001). Normal beyin gelişimi ve fonksiyonu için nöral devrelerdeki sinaptik girdilerde eksitasyon ve inhibisyon arasında sıkı bir denge gereklidir. Buna bağlı olarak, bozulmuş

Tablo 1. Otizm Spektrum Bozukluğu Tanısı Konmuş Bireylerde Melatonin Düzeyi ile İlgili Çalışmalar

Çalışma	Çalışma Grubu- OSB	Kontrol grubu	Biyokimyasal değişken	Bulgu
Ritvo ve ark. 1993	Genç erişkin s:10 (18+2 y)	Sağlıklı kontrol s:10 (35+6 y)	İdrar melatonin (24 saat, 12 saatlik aralıklarla)	Sabah ve akşam alınan örneklerde melatonin konsantrasyonu OSB grubunda yüksek
Nir ve ark. 1995	Erkek genç erişkin s:10 (23,9+5,1y)	s:5	Serum melatonin (24 saat, 4 saatlik aralıklarla)	OSB grubunda gece melatonin konsantrasyonu düşük, gündüz konsantrasyonu yüksek
Kulman ve ark. 2000	Çocuk s:10	Sağlıklı kontrol s:20	Serum melatonin (24 saat, 4 saatlik aralarla)	Azalmış gece melatonin konsantrasyonu 10 kişide (%71,4) sirkadiyen varyasyonu yok 4 kişide (%28,6) ters varyasyon var
Tordjman ve ark. 2005	Çocuk ve ergen s:49 (11,5+4,5 y)	Sağlıklı kontrol s:88 (11,0+4,4 y)	İdrar 6-SM atılım oranı (12 saatlik toplam idrar)	Azalmış gece 6-SM düzeyi, 6-SM düzeyiyle sözel iletişim ve otistik belirti şiddeti arasında ters korelasyon
Melke ve ark. 2008	Ergen, genç erişkin ve aileleri s:43 (K:14, E:29) (14,8+7 y)	Sağlıklı kontrol s:75 (K:30, E:45) (27+17 y)	Plazma melatonin ve serotonin Trombosit ASMT aktivitesi	OSB grubunda anlamlı yüksek serotonin ve düşük melatonin ve ASMT aktivitesi
Mulder ve ark. 2010	Hiperserotonemik OSB (idrara 5-HIAA, 5-HT yüksek) s:10 (15,4+4,4 y)	Normoserotonemik OSB s:10 (15,4+4,0 y)	İdrar 6-SM atılım oranı (24 saatlik toplam)	Hiperserotonemik OSB grubunda 24 saatlik idrarda daha düşük 6-SM düzeyi
Leu ve ark. 2010	s: 24 (K:1, E:23) (5,7+1,9 y)	-	İdrar 6-SM atılım oranı (gece boyu toplanan)	İdrar 6-SM düzeyleri laboratuvar kontrol değerlerinden daha düşük, 6-SM düzeyleri ile gündüz uyukuluğu arasında ters korelasyon
Tordjman ve ark. 2012	Ergen ve genç erişkin s:43 (K:12, E:32) (18,6+0,5 y)	Sağlıklı kontrol s:26 (K:7, E:19) (19,8+0,8 y)	İdrar 6-SM atılım oranı (24 saat, 12 saatlik aralıkla toplanan)	Azalmış gece ve gündüz 6-SM idrar atılım oranı, 10 kişide bu oran (%23,2) sirkadiyen değişim yok

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu, s: Sayı, K: Kız, E: Erkek, y: Yaş, 5-HIAA: 5-hidroksiindolasetik asit, 5-HT: 5-Hidroksitriptamin, 6-SM: 6-Sülfatoksimeleatonin ASMT: Asetil serin o-metiltransferaz

eksitasyon-inhibisyon (E/I) dengesinin, OSB de dahil olmak üzere nörogelişimsel bozuklukların patogeneğinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Rubenstein ve Merzenich 2003 yılındaki derlemesinde, OSB'de E/I oranının artmasının duysal, sosyal ve duygusal farklılıkların altında yatan neden olabileceği hipotezini ortaya atmış, sonraki yıllarda yapılan çalışmalarla da bu hipotezi destekleyen çok sayıda klinik ve nörobiyolojik veri elde edilmiştir (Gogolla ve ark. 2009, Nelson ve ark. 2015, Lee ve ark. 2017). Otizm spektrum bozukluğu patogeneğinde bahsedilen E/I dengesizliğinin artan glutamaterjik sinyalleme mi yoksa azalmış GABAerjik sinyalleme mi bağlı olduğu henüz yanıt bulunamamış sorulardan biridir. Melatonin ile OSB'deki E/I dengesizliği hipotezi arasındaki ilişkiye bakıldığında ise melatoninin GABA ile indüklenen akımları modüle etmenin yanı sıra glutamat ve GABA nörotransmitter seviyelerindeki gece/gündüz değişikliklerini de etkileyebileceği görülmektedir (Wan ve ark. 1999, Wu ve ark. 1999, Marquez de Prado ve ark. 2000, Prada ve ark. 2005). Öte yandan serotonin de prefrontal korteks ve temporal kortekste GABAerjik inhibisyonu modüle etmektedir (Yan ve ark. 2002). Böylece melatonin sentez basamaklarındaki bir farklılığın hem melatonin hem de serotonin düzeyine etkisi üzerinden farklı sinaptik akımlar (Glutamat ve GABA) arasındaki dengeyi değiştirerek OSB fizyopatolojisine katkıda bulunabileceği düşünülebilir.

Otizm Spektrum Bozukluğunda Melatonin Düzeyi

Otizm spektrum bozukluğu tanısı konulmuş bireylerde melatonin salgılanmasında farklılıklar olabileceği hipotezi ilk kez Chamberlain ve Herman tarafından 1990 yılında öne sürülmüştür. Sonraki yıllarda yapılan pek çok çalışmada OSB'de gece melatonin düzeyi düşük bulunurken (Nir ve ark. 1995, Kulman ve ark. 2000, Tordjman ve ark. 2005, Melke ve ark. 2008, Mulder ve ark. 2010, Tordjman ve ark. 2012), iki çalışmada gündüz melatonin düzeyi yüksek bulunmuştur (Ritvo ve ark. 1993, Nir ve ark. 1995) (Tablo 1). Bugüne kadar OSB'de melatonin düzeyi ile ilgili yayınlanmış çalışmalara genel olarak bakıldığında farklı özelliklerdeki örneklerde farklı yöntemler kullanılmasına karşın anormal melatonin düzeyi OSB'de tutarlı bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (Bourgeron 2007). Kan melatonin düzeyi ve idrarda ölçülen bir melatonin metaboliti olan 6-Sülfatoksimeleatonin (6-SM) düzeyi vücuttaki 24 saatlik sirkadiyen ritmi yansıtan dalgalanmalar gösterir. Bu nedenle melatonin düzeyinin artmış ya da azalmış olmasının ötesinde melatonin salınımının sirkadiyen varyasyonu göstermemesi ya da ters varyasyonu dikkate değer önemli bir diğer bulgudur (Kulman ve ark. 2000, Tordjman ve ark. 2012). Melatonin düzeyi ile klinik belirti şiddeti ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, OSB grubunda 6-SM düzeyi sağlıklı kontrol grubuna oranla daha düşük bulunmuş, gece idrarında ölçülen 6-SM düzeyinin sözel iletişim ve OSB belirti

şiddeti ile ters korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (Tordjman ve ark. 2005). Aynı grubun daha sonraki yıllarda yaptıkları başka bir çalışmada da benzer şekilde, OSB'de gece idrarda 6-sülfatoksimeatonin düzeyinin, dil gelişim düzeyi, sosyal taklit oyunu ve tekrarlayan nesne kullanımı ile ters korelasyonu yeniden gösterilmiştir (Tordjman ve ark. 2012). Otizm spektrum bozukluğu belirti şiddeti ve 6-SM düzeyi arasındaki anlamlı ilişki, melatonin fizyolojisindeki anormalliklerin bozukluğun fizyopatolojisi ya da davranışsal ifadesi ile ilişkili olabileceği hipotezini destekler niteliktedir.

Otizm spektrum bozukluğunda anormal melatonin düzeyinin altında yatan nedensel mekanizmaları araştıran çalışmalar melatonin sentez yolağına, özellikle de serotoninden sonraki basamaklarda bulunan AANAT ve ASMT enzimlerine odaklanmaktadır (Şekil 1). AANAT ve ASMT enzimlerinin aktivitelerini etkileyen 14-3-3 ve miR-451 proteinlerinin, OSB'deki melatonin sentez basamaklarındaki bozulmalarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Pagan ve ark. 2017). Melke ve arkadaşlarının (2008) yaptığı çalışmada, OSB grubunda kan melatonin düzeyinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük ve beraberinde ASMT geninde (rs4446909 ve rs5989681) iki tek nükleotid polimorfizminin anlamlı olarak daha sık olduğu gösterilmiş, azalmış ASMT enzim aktivitesinin düşük plazma melatonin seviyesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Ancak bu önemli bulgu yorumlanırken sağlıklı bireylerde de düşük ASMT aktivitesi olabileceği akılda tutulmalıdır (Melke ve ark. 2008, Braam ve ark. 2018). Otizm spektrum bozukluğu tanısı konan bireylerin ailelerini de içeren çalışmalarda ise aile bireylerinde artmış serotonin (Hallam ve ark. 2006), azalmış melatonin (Abney ve ark. 2001) ve düşük ASMT aktivitesi ile melatonin sentezi üzerindeki kalıtsal etki dikkat çekmektedir. İlginç bir şekilde, OSB tanısı konan bireylerin annelerinin babalarına oranla daha belirgin biyokimyasal bozukluklar (yüksek trombosit N-asetilserotonin (NAS) ve düşük melatonin) gösterme eğiliminde olduğu bulunmuştur (Pagan ve ark. 2014). OSB'de belirtilen bir diğer biyokimyasal bulgu trombositlerde melatonin sentez yolağında ara metaboliti olan NAS seviyesindeki artıştır (Pagan ve ark. 2014). NAS metabolik seviyede, nitrik oksit oluşumu ve tirozin/bioamin sentezi gibi birkaç yolun kofaktörü olan bir tetrahidrobiopterin sentezi inhibitörüdür. Bu nedenle, serotonin ve melatonin düzeyindeki farklılıkların olası sonuçlarına ek olarak, NAS birikimi de OSB fizyopatolojisinde rol oynayabilecek bir etmendir.

Otizm spektrum bozukluğunda melatonin sentezi ve düzeyi ile ilgili çalışmaların yanında daha az sayıda olsa da melatonin reseptörleri ile ilgili de çalışmalar bulunmaktadır. Melatonin reseptör genleriyle (MTR1A VE MTR1B) yapılan bir çalışmada; OSB tanısı konulmuş bireylerde %2,8 varyant, sağlıklı kontrol grubunda ise %0 varyant gen bulunurken (Chaste ve ark. 2010); başka bir çalışmada OSB ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Jonsson ve ark.

2010). Otizm spektrum bozukluğunda melatonin sentez yolağındaki AANAT, ASMT, MTR1A ve MTR1B, melatonin reseptörlerinin ikisiyle de ilişkili G proteini (GPR50) ile ilgili genetik mutasyonlar bu bireylerin çok az bir kısmında gösterilmiş olup; OSB'de melatonin düzeyinin düşüklüğünü açıklamak için yetersiz kaldığı düşünülmektedir (Rossignol ve ark. 2011).

SİRKADİYEN RİTİM

Sirkadiyen ritim (circa-diem; yaklaşık bir gün) çevresel etmenlerle etkileşerek çeşitli fizyolojik ve davranışsal süreçleri kontrol eden karmaşık bir biyolojik zamanlama sistemidir. Tüm sirkadiyen osilatörlerin faz sürüklenmesi için en önemli çevresel faz düzenleyici (zeitgeber: Time-giver) ışıktır. Retinaya ışık geldiğinde ışık uyararı retinohipotalamik yol ile suprakiazmatik nükleus'a (SCN) aktarılır ve kişinin günlük ritmi doğadaki yirmi dört saatlik döngüye uyum sağlar (Dibner ve ark. 2010, Hasting ve ark. 2003). Suprakiazmatik nükleus organizmada tutarlı sistemik ritimler oluşturmak için bilgiyi periferden entegre ederek tüm zamanları senkronize eden beynin ana saati (masterclock) olarak kabul edilir. Sirkadiyen ritim; bakterilerden insanlara kadar olan canlı sistemlerinde, çeşitli biyolojik süreçleri kontrol eder ve canlılar üzerindeki en belirgin etkisi, günlük uyku ve uyanıklık döngüsünü düzenlemesidir (Lowrey ve ark. 2004, Bell-Pedersen ve ark. 2005). Bununla birlikte, vücut ısısı, beslenme davranışı, hormon salınımı, ilaç ve ksenobiyotik metabolizması, glikoz homeostazı ve hücre döngüsünün ilerlemesi dâhil olmak üzere birçok fizyolojik süreç sirkadiyen ritimle düzenlenir. Öte yandan bilişsel ve gelişimsel psikoloji alanındaki son çalışmalar; sosyal iletişimin erken gelişiminde, motor, duygusal ve kişisel ritimlerin ve eşzamanlılığın önemini vurgulamaktadır. Ritimlerin senkronizasyonu dış ortama uyum ve adaptasyon sağlar (Tordjman ve ark. 2013). Sirkadiyen saat ağının senkronizasyonunun bozulduğu durumlarda ise motor, duygusal ve kişilerarası ritimlerin işleyişi değişir ve OSB gibi sosyal iletişim farklılıkları ile karakterize psikiyatrik bozukluklara karşı duyarlılık artışına yol açabilir (Tordjman ve ark. 2013).

Sirkadiyen ritim, pek çok farklı doku ve hücrelerde bulunan saat kontrol genleri (CCG) tarafından düzenlenir, bu genlerdeki varyasyonların fizyolojik işlevleri önemli ölçüde etkileyebileceği ve potansiyel olarak hastalık duyarlılığındaki değişikliklere katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Takahashi ve ark. 2008). Sirkadiyen ritimle ilgili önemli saat genleri Per1, Per2, Per3, Clock, Npas2, Bmal1, Tim, Cry1, Cry2, Dbp ve Ckl1 genleri olarak sıralanmaktadır (Janich ve ark. 2011, Marche ve ark. 2010, Pachos ve ark. 2012). Saat genlerin davranışsal etkilerinin incelendiği çalışmalarda, saat gen anomalilerinin insanlarda uyku bozuklukları (Ebisawa ve ark. 2001, Toh ve ark. 2001), farelerde bağlamsal hafıza (Garcia ve ark. 2000), meyve sineğinde iletişimsel zamanlama ve hafıza

oluşumu (Sakai ve ark. 2004) ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Saat genleri ve OSB ilişkisiyle ilgili ilk hipotez Wimpory tarafından 2002 yılında ortaya atılmış, OSB'de sosyal, iletişimsel ve sembolik eksikliklerde sosyal zamanlamanın hem eş zamanlı hem de gelişimsel rolüne değinilmiş, saat genlerindeki anormalliklerin OSB gelişiminde özellikle iletişim bozuklukları ve zamanlama eksikliklerinde önemli etkilerinin olabileceği öne sürülmüştür (Wimpory 2002). Nicholas ve arkadaşları tarafından, 110 OSB tanısı konulmuş birey ve ailelerinde 11 saat geninin tek nükleotid polimorfizmlerine bakılmış, sonuçlar Per1 ve Npas2 genleri için anlamlı bulunmuştur (Nicholas ve ark. 2007). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada ise OSB'de daha sık sirkadiyen saat gen mutasyonları (özellikle Per2, Per3, Clock, Bmal1, Tim, Cry1, Cry2, Dbp ve Ck1e genlerinde) olduğu belirlenmiştir (Yang ve ark. 2016).

Sirkadiyen Ritmin Nörogelişime Etkisi

Sirkadiyen ritim çalışmalarının hız kazandığı son yıllarda, sirkadiyen ritmin nörogelişime etkisiyle de ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmış ve olası ilişki çeşitli hipotezlerle açıklanmaya çalışılmıştır. Bu hipotezler arasında en çok gündeme gelen parvalbumin (PV) hücreleri üzerinden oluşan etkilerle ilgili olmuştur. Parvalbumin hücreleri tüm serebral kortekste bulunan inhibitör nöronlardır. Beyin hücrelerinin elektriksel aktivitelerini senkronize eder ve kritik dönemlerin zamanlamasında rol oynarlar. Bu hücrelerde anormalliklerin plastisiye zarar verdiği ve nörogelişimsel hastalıklarda önemli rol oynayabileceği hipotezi üzerinde durulmaktadır (Cabungcal ve ark. 2013). Sirkadiyen ritmin ise PV hücrelerinin hücre içsel zamanlayıcısı olarak doğrudan bir etkiye sahip olabileceği (Bartolini ve ark. 2013), beyinde redoks homeostazının düzenlenmesi yoluyla PV hücrelerini etkileyebileceği (Musiek ve ark. 2013) ya da PV hücrelerinin olgunlaşmasını bozarak kritik plastisite zamanlamasını etkileyebileceği (Hensch ve ark. 2005) şeklinde farklı hipotezler kurulmuştur. Yakın zamanda Kobayashi ve arkadaşları (2015) tarafından saat gen mutasyonu olan farelerle yapılan çalışmada, sirkadiyen saat genlerinin neokorteksteki plastisitenin kritik başlangıç periyodunu kontrol ettiği gösterilmiştir. Parvalbumin hücrelerine özgül Clock ya da Bmal1 koşullu nakavt farelerde, SCN'de bozulmamış bir ana saate rağmen, plastisitenin kritik başlangıç dönemi gecikme göstermiş, GABAerjik ajan verilen farelerde ise restorasyon sağlanmıştır. Bu çalışma SCN dışındaki saat genlerinin de nörogelişimsel rolüne işaret etmektedir. Ek olarak, Clock-Bmal1 aktivitesi çevre koşullarıyla sıkı sıkıya bağlantılıdır; uyku yoksunluğu, stres, beslenme gibi çevresel faktörlerin de bu gen üzerinden kritik plastisite döneminin zamanlamasını etkileyebileceği düşünülmektedir (Kobayashi ve ark. 2015). Bu hipotez pek çok psikiyatrik bozukluk etiolojisinde yeri olan gen-çevre etkileşimine önemli yeni bir örnek oluşturmakta ve olumsuz çevre koşullarının sirkadiyen ritmi etkileyerek beyin fonksiyonlarının olgunlaşması ve

sinaps oluşumu ile ilişkili diğer genleri de düzenleyebildiğini göstermektedir (Wöhr ve ark. 2015). Parvalbumin hücreleri ve OSB ilişkisini araştıran fare modellerinde, PV nakavt farelerin (PV-/-) OSB'de görülen anormal karşılıklı sosyal etkileşim, iletişimde bozulma ve stereotipik davranış kalıpları gibi üç temel belirti kümesi ile ilişkili davranışsal fenotipler sergilediği, düşük PV ekspresyonu ile karakterize heterozigot (PV +/-) farelerde de azalmış sosyal etkileşim ve iletişim gözlendiği bulguları PV hücrelerin OSB etyopatogenezinde rol oynayabileceği savını destekler niteliktedir (Berger ve ark. 2012, Wöhr ve ark. 2015).

Uyku Sirkadiyen Ritmi ve Otizm Spektrum Bozukluğu

Otizm spektrum bozukluğu tanısı konulmuş çocuklarda uyku bozuklukları (%50-80), bilişsel gelişim düzeyinden bağımsız olarak, aynı yaş grubunda tipik gelişim gösteren çocuklara (%9-50) oranla daha sık görülmektedir (Polimeni ve ark. 2005, Doo ve Wing 2006, Allik ve ark. 2006, Giannotti ve ark. 2008, Richdale ve ark. 2009, Kotagal ve Broomall 2012). Otizm spektrum bozukluğunda uyku problemlerinin biyolojik nedenlerine ilişkin hipotezler arasında; beyin organizasyon ve olgunlaşma farklılıkları, saat gen anomalileri, anormal melatonin salgılanması yer almaktadır (Souders ve ark. 2017). OSB ile ilgili 35 yıl öncesinde yapılan çalışmalarda dahi OSB tanısı konan çocukların ebeveynleri ile yapılan görüşmeler sonucunda, %70'den fazla oranda sirkadiyen uyku/uyanıklılık döngüsünün gelişiminin en az 5 ay gecikmiş olduğu gösterilmiştir (Segawa ve ark. 1982 ve 2006). Uyku bozuklukları; anormal sosyal etkileşim, tekrarlayan davranışlar, duygusal sorunlar ve dikkat eksikliği/hiperaktivite dahil olmak üzere OSB belirtilerini daha da kötüleştirebilmektedir (Schreck ve ark. 2004, Gabriels ve ark. 2005, Malow ve ark. 2006, Goldman ve ark. 2009). Otizm spektrum bozukluğunda zayıf uyku ile ilişkilendirilen diğer bileşenler: Karşı gelme davranışları, kompulsif ve saldırgan davranışlar, kaygı, çökkün duygudurum ve duygusal labilitedir (Malow ve ark. 2006, Goldman ve ark. 2009, Mayes ve Calhoun 2009). Bu bağlamda, geçmişte OSB'deki uyku bozuklukları hastalığın bir epifenomeni olarak kabul edilirken; günümüzde yeni nörobiyolojik veriler ışığında OSB'deki uyku bozuklukları müdahale edilmesi gereken bir tedavi bir hedefi halini almaktadır.

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA MELATONİN TEDAVİSİ

Bugüne kadar yapılan pek çok çalışmada OSB tanısı konulmuş bireylerde melatonin düzeyinin düşük bulunması melatonin eksikliğinin OSB'de uyku bozukluklarının nedenlerinden biri olabileceğini düşündürmüştü ve tedavide melatonin takviyesinin yeri araştırılmıştır (Ritvo ve ark. 1993, Nir ve ark. 1995, Kulman ve ark. 2000, Tordjman ve ark. 2005, Melke ve ark. 2008, Mulder ve ark. 2010, Tordjman ve ark.

2012). Otizm spektrum bozukluğu tanısı konulmuş çocuklar üzerine yapılan çalışmalarda uyku bozuklukları tedavisinde melatonin etkili, güvenli ve iyi tolere edilebilir bir ajan olarak bulunmuş, çeşitli tedavi kılavuzlarında önerilen müdahaleler arasında yerini almıştır (NICE 2011). Otizm spektrum bozukluğunda görülen uyku bozukluklarına yaklaşımda melatonin tedavisi çocuklarda etkili bulunurken; erişkinlerdeki etkinliğini yorumlamak için çalışmalar oldukça sınırlıdır. Piyasada pek çok farklı melatonin müstahzarı bulunmaktadır; hızlı salınımlı melatonin müstahzarları uykuya dalmayı kolaylaştırırken, kontrollü salınımlı melatonin müstahzarları uykuyu sürdürmeye yardım etmektedir (Rossignol ve ark. 2011). Türkiye’de ise hızlı salınımlı 3 mg tablet formunda tek çeşit melatonin müstahzarı bulunmaktadır. Otizm spektrum bozukluğunda melatonin kullanımı ile ilgili yapılan çoğu çalışmada kısa etkili, bazılarında kontrollü salınımlı ve kontrollü ile hızlı salınımlının beraber olduğu melatonin müstahzarları kullanılmıştır. Farklı melatonin müstahzarlarının etki ve yan etkilerinin karşılaştırıldığı daha fazla plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bugüne dek yayınlanan çalışmalar gözden geçirildiğinde OSB’de uyku sorunu yaşayan çocukların çoğunluğunun yatmadan 30 dakika önce verilen hızlı etkili 1-3 mg’lık melatonin başlangıç dozuna cevap verdiği, uyku latansında ve toplam uyku süresinde iyileşme gözlemlendiği anlaşılmaktadır (Rossignol ve ark. 2011, Tordjman ve ark. 2013, Bruni ve ark. 2015). Rossignol ve Frye (2011), uyku sorunları nedeniyle melatonin tedavisi almakta olan OSB tanısı konulmuş bireylerden oluşan 18 çalışma grubunu içeren meta-analiz çalışmasında; uyku süresi, uyku başlangıç gecikmesi ve gece uyanmaları dahil olmak üzere tüm uyku parametrelerinde melatonin ile iyileşme olduğunu bildirmiştir. Uyku ile ilgili olumlu etkilere ek olarak melatonin kullanımının OSB’de, iletişim (Wright ve ark. 2011), sosyal geri çekilme (Gianotti ve ark. 2006, Malow ve ark. 2011), stereotipik davranışlar (Malow ve ark. 2011, Garstang ve ark. 2006) ve kaygı (Gianotti ve ark. 2006, Wasdell ve ark. 2008) gibi davranışsal alanlarda da gelişme ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Wright ve arkadaşlarının yaptığı açık uçlu çalışmada; uyku latansı ve toplam uyku süresinde iyileşme bildirilirken; gece uyanıklılığında bir gelişme gözlenmemiş, iletişimde artma olduğu belirtilse de iletişimde artışın sözel ya da sözel olmayan hangi alanlarda olduğu net bir şekilde belirtilmemiştir (Wright ve ark. 2011). Bir başka açık uçlu çalışmada ise, melatonin tedavisi ile uyku latansı, gece uyanıklılığı ve toplam uyku süresini önemli ölçüde iyileşmiş ve bazı aileler ve sınıf öğretmenleri, çocukların yönetiminin kolaylaştığı ve zihinsel esnekliklerinin arttığına ilişkin yorumlarda bulunmuşlardır (Garstang ve ark. 2006). Cortesi ve arkadaşlarının yaptığı randomize plasebo kontrollü çalışmada ise yalnızca melatonin, melatonin ve bilişsel davranışçı tedavi (BDT), yalnızca BDT, yalnızca plasebo tedavisi olmak üzere 4-10 yaş arasında OSB tanısı konulmuş 4 grup karşılaştırılmış, BDT ve melatonin birlikte alan grupta uyku parametrelerinde önemli oranda

gelişme görülmüştür (Cortesi ve ark. 2012). Otizm spektrum bozukluğunda melatonin kullanımı ile ilgili çalışmalara yöntemsel açıdan bakıldığında bazı çalışmaların yaş aralığı geniş dağılım gösteren, pubertal dönem açısından heterojen bireyleri içermesi (Garstang ve ark. 2006, Wasdell ve ark. 2008, Wright ve ark. 2011), pineal melatonin salgılanmasının yaş ve pubertal evreden etkilenmesi nedeniyle de ek bir kısıtlılık taşıdığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle özellikle yaş ve pubertal özellikler açısından daha homojen gruplarla daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Yazında bazı bireylerde melatonin tedavisi sırasında yanıt kaybı geliştiği belirtilmekte olup, bu yanıt kaybıyla melatoninin yavaş metabolizması arasındaki ilişki ilk kez Braam ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır (Braam ve ark. 2010). Braam ve arkadaşlarının melatonin tedavisine yanıt kaybı gelişen 7’si OSB tanısı konulmuş toplam 15 kişiyle yaptığı bir çalışmada, 4 kişide CYP1A2 enziminin yavaş metabolizmasına neden olan CYP1A2 geninde tek nükleotid polimorfizmi saptanmıştır. Bu enzimin yavaş metabolizması, normalde 35-45 dakika olan melatonin yarı ömrünün 5 saate kadar uzayabilmesine ve melatonin seviyelerinin gündüz saatlerinde de yüksek seyretmesi sonucu sirkadiyen ritmin bozulmasına neden olmaktadır (Braam ve ark. 2010, 2013). Genel popülasyonda CYP1A2 geninde %12-%14 (Butler ve ark. 1992, Nakajima ve ark. 1994) oranında tek nükleotid polimorfizmi bildirilirken nörogelişimsel bozukluklarda bu oranın çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir (Braam ve ark. 2013, Bruni ve ark. 2015). Andersen ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı bir çalışmada ise, OSB tanısı konulmuş melatonin tedavisi alan 107 kişinin 7’sinde başlangıçta uykuda düzelme görülmüş ancak daha sonra doz arttırılmasına rağmen uyku problemleri yeniden ortaya çıkmıştır. Aynı çalışmada melatonin yanıt kaybı geliştiği düşünülen bu 7 çocuğa melatoninin 3 mg’ın üzerindeki dozlarda başlanmış olduğu ve 3 çocukta ise dozun 1.5-3 mg’a düşülmesiyle uykuda iyileşmenin tekrar gözlemlendiği belirtilmiştir (Andersen ve ark. 2008). Bu bilgiler ışığında melatonin tedavisi sırasında yanıt kaybı gelişen hastalarda direk doz artımına gidilmeden önce doz azaltımı denemesinin faydalı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çocuklarda melatonin tedavisi sırasında çok az yan etki bildirilmekle birlikte en sık bildirilen yan etkiler sabah uyku hali, artmış enürezis, baş ağrısı, baş dönmesi, ishal, döküntü ve hipotermiyi içerir (Gringas ve ark. 2012, Andersen ve ark. 2008, Wasdell ve ark. 2008). Hafif geçici baş ağrısı ve gastrointestinal belirtiler esas olarak tedavinin ilk günlerinde bildirilmektedir (Nagtegaal ve ark. 1996).

Melatonin hipnotik ve kronobiyotik etkilerinin yanında aynı zamanda antioksidan, nöroprotektif ya da immüno-modülatör etkiler de gösteren bir nöroendokrin moleküldür. Oldukça geniş kapsamlı etkileri bulunan bu molekülün biyokimyasal etkilerinin OSB’nin temel belirtilerinin yanı sıra epilepsi, uyku ve gastrointestinal bozukluklar gibi

OSB'de sık görülen komorbiditeler ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Benabou ve ark. 2017). Melatonin, bağırsakta enterokromoffin hücrelerde sentezlenerek, besin alımı ve kompozisyonunda sirkadiyen bir düzenleme yapmaktadır (Bubenik ve ark. 2002). Melatoninin gastrointestinal sistemde motilite ve inflamasyon üzerine etkileri hayvan çalışmalarlarıyla gösterilmiştir. Sıçanlarla yapılan bir çalışmada, düşük düzey melatoninin bağırsak motilitesini arttırdığı, yüksek düzey melatoninin ise bağırsak motilitesini azalttığı gözlenmiştir (Drago ve ark. 2002). Melatoninin, kolit hayvan modellerinde bağırsak iltihabı şiddetini de azalttığı bilinmektedir (Carrillo-Vico ve ark. 2005, Zielinska 2016). Klinik olarak ise, gastrointestinal disfonksiyonun OSB'de uyku üzerinde de olumsuz etkisinin olduğu düşünülmektedir (Yang ve ark. 2018, McCue ve ark. 2017). Melatonin tedavisinin gastrointestinal belirtilere etki ederek uykuyu iyileştirebileceği, ağrıyı ve endişeyi azaltabileceği düşünülebilir; ancak bugüne kadar yapılan hiçbir klinik çalışmada melatonin tedavisinin OSB'deki gastrointestinal fonksiyon bozuklukları üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Ek olarak OSB tanısı konmuş bireylerde kronik ağrı veya soğuk algınlığı gibi hafif hastalıkları bakıcılarına bildirme güçlüğü (Moldofsky 2001, Chouchou ve ark. 2014), duyuşal işleme sorunları (özellikle duyuşal aşırı duyarlılık) uyku sorunlarına katkı sağlayabilmektedir (Ben Sasson ve ark. 2007, Baranek ve ark. 2006). Melatoninin ağrı üzerine etkisini araştıran çalışmalara bakıldığında ise hayvan çalışmalarındaki sonuçlar yüz güldürücü olmasına rağmen insan çalışmaları için henüz net bir sonuca varılamamıştır (Gagnon ve ark. 2018). Otizm spektrum bozukluğunda gözlenen uyku sorunlarında oldukça etkili bulunan melatonin tedavisinin uyku sorunlarına ek olarak OSB'ye sık eşlik eden anksiyete, depresyon, gastrointestinal disfonksiyonları gibi komorbiditeler üzerine etkisini araştıran çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

Melatoninin hipnotik, kronobiyotik, anti-enflamatuar, anti-oksidan etkileriyle nörogelişimsel bozukluklara karşı koruyucu bir rol oynayabileceği; erken dönem sinaptik plastisiteye ve nörotransmitter seviyelerine olan etkileriyle de nörogelişime yön verebileceği düşünülmektedir. Fetal dönemde bebeğin anne melatoninine bağımlı olmasından dolayı "OSB'de azalmış melatonin düzeyine erken müdahalenin (hamilelikte) nasıl bir koruyucu rolü olabilir?" sorusu akla gelmektedir. Ancak sağlıklı bireylerde melatonin düzeyinde görülen çeşitlilik düşünüldüğünde koruyucu düzey için bir referans değeri belirlemek ya da müdahale önermek henüz olası görünmemektedir. Öte yandan OSB'de melatonin düzey farklılıkları tutarlı bir bulgu olmasına rağmen bu durumla ilgili pineal bez hipofonksiyonu, melatonin sentez yolağında bozukluk, melatonin reseptör mutasyonu gibi ortaya pek çok hipotez atılmış olup;

mevcut veriler henüz bir neden-sonuç ilişkisi kurmak için yetersizdir.

Melatoninin sirkadiyen ritmi düzenleyici rolünün yanında; melatonin düzeyi de sirkadiyen sisteme bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bu çift yönlü etkileşimden dolayı herhangi birinde bozulma diğerini de etkileyerek daha büyük etki uyandırabilmektedir. Sirkadiyen sistem insan fizyolojisine önemli etkileriyle bilinmekle birlikte nörogelişim üzerine etkileri de merak edilen ve araştırılan güncel bir konudur. Hayvan çalışmalarında sirkadiyen saat genlerinin erken dönem sinaptik plastisite üzerinde etkili olduğu ve sirkadiyen saat gen mutasyonlarının OSB benzeri belirtilere neden olduğu, insan çalışmalarında ise OSB'de sirkadiyen saat gen mutasyonlarının sağlıklı bireylere oranla daha sık olduğu gösterilmiş olmasına rağmen sirkadiyen ritim OSB ilişkisi konusunda henüz yorum yapılacak bilgi birikimine ulaşamamıştır.

Otizm spektrum bozukluğunda görülen uyku sorunları için etkili ve güvenilir bir ajan olarak önerilen melatonin tedavisi, yüz güldürücü sonuçları ve düşük yan etki profili nedeniyle klinisyenler açısından oldukça ilgi çekici bir başka alandır. Uyku problemleri davranış sorunlarına da neden olabilmekte ya da bu sorunları arttırabilmektedir. Bu bağlamda OSB'de uyku problemleri müdahale edilmesi gereken önemli bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Klinik rehberlerde OSB tanısı konulmuş çocuklarda uyku bozukluklarına yaklaşımda davranışsal müdahaleden sonra ilk farmakolojik tedavi yaklaşımı olarak melatonin tedavisi önerilmektedir. Buna rağmen klinik kullanımında hastaya özel kullanım açısından (uygun doz, uygun formülasyon) henüz yeterli rehberlerin bulunmaması, ülkemizde kullanımında ise sağlık bakanlığı onayları olmaması, müstahzarların sınırlı olması ve maliyet gibi sorunlar karşımıza çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

- Abney M, McPeck MS, Ober C (2001) Broad and narrow heritabilities of quantitative traits in a founder population. *Am J Hum Genet* 68:1302-7.
- Allik H, Larsson JO, Smedje H (2006) Sleep patterns of school-age children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J. Autism Dev Disord* 36:585-95.
- American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington VA: American Psychiatric Association.
- Andersen IM, Kaczmarek J, McGrew SG ve ark. (2008) Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders. *J Child Neurol* 23:482-5.
- Anney R, Klei L, Pinto D ve ark. (2012) Individual common variants exert weak effects on the risk for autism spectrum disorder. *Hum Mol Genet* 21:4781-92.
- Arendt J, Skene DJ (2005) Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev* 9:25-39.
- Axelrod J, Weissbach H (1960) Enzymatic o-methylation of n-acetylserotonin to melatonin. *Science* 131:1312
- Axelrod J, Wurtman RJ, Snyder SH (1965) Control of hydroxyindole-o-methyltransferase activity in the rat pineal gland by environmental light. *Journal Biol Chem* 240:949-54.

- Baio J, Wiggins L, Christensen DL ve ark. (2018) Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ* 67:1-23.
- Baranek GT, David FJ, Poe MD ve ark. (2006) Sensory experiences questionnaire: discriminating sensory features in young children with autism, developmental delays, and typical development. *J Child Psychol Psychiatry* 47:591-601.
- Bartolini G, Ciceri G, Marín O (2013) Integration of GABAergic interneurons into cortical cell assemblies: lessons from embryos and adults. *Neuron* 79:849-64.
- Bell-Pedersen D, Cassone VM, Earnest DJ ve ark. (2005) Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms. *Nature Rev Genet* 6:544-56.
- Benabou M, Rolland T, Leblond CS ve ark. (2017) Heritability of the melatonin synthesis variability in autism spectrum disorders. *Sci Rep* 7:17746.
- Ben-Sasson A, Cermak SA, Orsmond GI ve ark. (2007) Extreme sensory modulation behaviors in toddlers with autism spectrum disorders. *Am J Occup Ther* 61:584-92.
- Berger RH, Miller AL, Seifer R ve ark. (2012) Acute sleep restriction effects on emotion responses in 30 to 36 month old children. *J Sleep Res* 21:235-46.
- Bourgeron T (2007) The possible interplay of synaptic and clock genes in autism spectrum disorders. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 72:645-54.
- Braam W, Ehrhart F, Maas APHM ve ark. (2018) Low maternal melatonin level increases autism spectrum disorder risk in children. *Res Dev Disabil* 82:79-89.
- Braam W, Keijzer H, Struijker BH ve ark. (2013) CYP1A2 polymorphisms in slow melatonin metabolisers: a possible relationship with autism spectrum disorder? *J Intellect Disabil Res* 57:993-1000.
- Braam W, Van Geijlswijk I, Keijzer H ve ark. (2010) Loss of response to melatonin treatment is associated with slow melatonin metabolism. *J Intellect Disabil Res* 54:547-55.
- Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F ve ark. (2015) Current role of melatonin in pediatric neurology: Clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 19:122-33.
- Bubenik GA (2002) Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig Dis Sci* 47:2336-48.
- Butler MA, Lang NP, Young JF ve ark. (1992) Determination of CYP1A2 and NAT2 phenotypes in human populations by analysis of caffeine urinary metabolites. *Pharmacogenetics* 2:116-27.
- Cabungcal JH, Steullet P, Morishita H ve ark. (2013) Perineuronal nets protect fast-spiking interneurons against oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 110:9130-35.
- Cardinali DP, Golombek DA, Rosenstein RE ve ark. (1997) Melatonin site and mechanism of action: single or multiple? *J Pineal Res* 23:32-9.
- Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ ve ark. (2005) A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine* 27:189-200.
- Chamberlain RS, Herman BH (1990) A novel biochemical model linking dysfunctions in brain melatonin, proopiomelanocortin peptides and serotonin in autism. *Biol Psychiatry* 28:773-93
- Charrier A, Olliac B, Roubertoux P ve ark. (2017) Clock genes and altered sleep-wake rhythms: their role in the development of psychiatric disorders. *Int J Mol Sci* 18:938.
- Chaste P, Clement N, Mercati O ve ark. (2010) Identification of pathway-biased and deleterious melatonin receptor mutants in autism spectrum disorders and in the general population. *PLoS* 5:e11495.
- Chouchou F, Khoury S, Chauny JM ve ark. (2014) Postoperative sleep disruptions: a potential catalyst of acute pain? *Sleep Med Rev* 18:273-82.
- Chubykin AA, Atasoy D, Etherton MR ve ark. (2007) Activity-dependent validation of excitatory versus inhibitory synapses by neuroligin-1 versus neuroligin-2. *Neuron* 54:919-31.
- Cohen Engler A, Hadash A, Shehadeh N ve ark. (2012) Breastfeeding may improve nocturnal sleep and reduce infantile colic: Potential role of breast milk melatonin. *Eur J Pediatr* 171:729-32.
- Coogan AN, Baird AL, Popa-Wagner A ve ark. (2016) Circadian rhythms and attention deficit hyperactivity disorder: the what, the when and the why. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 67:74-81.
- Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T ve ark. (2012) Controlled release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: A randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res* 21:700-9.
- Dardente H, Menet JS, Poirel VJ ve ark. (2003) Melatonin induces Cry1 expression in the pars tuberalis of the rat. *Mol Brain Res* 114:101-6.
- Deliens G, Gilson M, Peigneux P (2014) Sleep and the processing of emotions. *Exp Brain Res* 232:1403-14.
- Dibner C, Schibler U, Albrecht U (2010) The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol* 72:517-49.
- Dominguez-Alonso A, Valdes-Tovar M, Solis-Chagoyan H ve ark. (2015) Melatonin stimulates dendrite formation and complexity in the hilar zone of the rat hippocampus: Participation of the Ca²⁺/Calmodulin complex. *Int J Mol Sci* 16:1907-27.
- Doo S, Wing YK (2006) Sleep problems of children with pervasive developmental disorders: correlation with parental stress. *Dev Med Child Neurol* 48:650-5.
- Drago F, Macaudo S, Salehi S (2002) Small doses of melatonin increase intestinal motility in rats. *Dig Dis Sci* 47:1969-74.
- Ebisawa T, Uchiyama M, Kajimura N ve ark. (2001) Association of structural polymorphisms in the human period3 gene with delayed sleep phase syndrome. *EMBO* 2:342-46.
- El-Sherif Y, Hogan MV, Tesoriero J ve ark. (2002) Factors regulating the influence of melatonin on hippocampal evoked potentials: comparative studies on different strains of mice. *Brain Res* 945:191-201.
- El-Sherif Y, Tesoriero J, Hogan MV ve ark. (2003) Melatonin regulates neuronal plasticity in the hippocampus. *J Neurosci Res* 72:454-60.
- Escames G, Macias M, Leon J ve ark. (2001) Calcium-dependent effects of melatonin inhibition of glutamatergic response in rat striatum. *J Neuroendocrinol* 13:459-66.
- Fernanda Gaspar do Amaral, José Cipolla-Neto (2018) A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab* 62:472-9.
- Gabriels RL, Cuccaro ML, Hill DE ve ark. (2005) Repetitive behaviors in autism: Relationships with associated clinical features. *Res Dev Disabil* 26:169-81.
- Gagnon K, Godbout R (2018) Melatonin and comorbidities in children with autism spectrum disorder. *Curr Dev Disord Rep* 5:197-206.
- Garcia JA, Zhang D, Estill SJ ve ark. (2000) Impaired cued and contextual memory in NPAS2-deficient mice. *Science* 288:2226-30.
- Garstang J, Wallis M (2006) Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems. *Child Care Health Dev* 32:585-9.
- Geoffroy MM, Nicholas A, Speranza M ve ark. (2016) Are circadian rhythm new pathways to understand Autism Spectrum Disorder? *J Physiol Paris* 110:434-8.
- Giannotti F, Cortesi F, Cerquiglini A ve ark. (2008) An investigation of sleep characteristics, electroencephalogram abnormalities and epilepsy in developmentally regressed and non-regressed children with autism. *J Autism Dev Disord* 38:1888-97.
- Giannotti F, Cortesi F, Cerquiglini A ve ark. (2006) An open-label study of controlled-release melatonin in treatment of sleep disorders in children with autism. *J Autism Dev Disord* 36:741-52.
- Gillberg C (2010) The ESSENCE in child psychiatry: early symptomatic syndromes eliciting neurodevelopmental clinical examinations. *Res Dev Disabil* 31:1543-51.
- Gogolla N, Leblanc JJ, Quast KB ve ark. (2009) Common circuit defect of excitatory-inhibitory balance in mouse models of autism. *J Neurodev Disord* 1:172-81.
- Goldman SE, Surdyka K, Cuevas R ve ark. (2009) Defining the sleep phenotype in children with autism. *Dev Neuropsychol* 34:560-73.
- Gringas P, Gamble C, Jones AP ve ark. (2012) Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: Randomised double masked placebo-controlled trial. *BMJ* 345:e6664.

- Hallam KT, Olver JS, Chambers V ve ark. (2006) The heritability of melatonin secretion and sensitivity to bright nocturnal light in twins. *Psychoneuroendocrinology* 31:867-75.
- Hallmayer J, Cleveland S, Torres A ve ark. (2011) Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch gen psychiatry* 68:1095-102.
- Hardeland R (2009) Melatonin signaling mechanisms of a pleiotropic agent. *Biofactors* 35:183-92.
- Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES (2003) A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 4:649-61.
- Hensch TK (2005) Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nat Rev Neurosci* 6:877-88.
- Hogan MV, El-Sherif Y, Wieraszko A (2001) The modulation of neuronal activity by melatonin: in vitro studies on mouse hippocampal slices. *J Pineal Res* 309:87-96.
- Hussman JP (2001) Suppressed GABAergic inhibition as a common factor in suspected etiologies of autism. *J Autism Dev Disord* 2:247-8.
- Janich P, Pascual G, Merlos-Suárez ve ark. (2011) The circadian molecular clock creates epidermal stem cell heterogeneity. *Nature* 480:209-14.
- Jiang F, Van Dyke RD, Zhang J ve ark. (2011) Effect of chronic sleep restriction on sleepiness and working memory in adolescents and young adults. *J Clin Exp Neuropsychol* 33:892-900.
- Jockers R, Delagrange P, Dubocovich ML ve ark. (2016) Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. *Br J Pharmacol* 173:2702-25.
- Johnston JD, Tournier BB, Andersson H ve ark. (2006) Multiple effects of melatonin on rhythmic clock gene expression in the mammalian pars tuberalis. *Endocrinology* 147:959-65.
- Jonsson L, Ljunggren E, Bremer A ve ark. (2010) Mutation screening of melatonin-related genes in patients with autism spectrum disorders. *BMC Med Genomics* 3:10.
- Kamphuis J, Koolhaas J, Meerlo P ve ark. (2012) Poor sleep as a potential causal factor in aggression and violence. *Sleep Med* 13:327-34.
- Kappers JA (1965) Survey of the innervation of the epiphysis cerebri and accessory pineal organs of vertebrates. *Prog Brain Res* 10:87-153.
- Kennaway DJ, Goble FC, Stamp GE (1996) Factors influencing the development of melatonin rhythmicity in humans. *The J Clin Endocrinol Metab* 81:1525-32.
- Kobayashi Y, Ye Z, Hensch TK (2015) Clock genes control cortical critical period timing. *Neuron* 86:264-75.
- Kong X, Li X, Cai Z ve ark. (2008) Melatonin regulates the viability and differentiation of rat midbrain neural stem cells. *Cell Mol Neurobiol* 28:569-79.
- Kotagal S, Broomall E (2012) Sleep in children with autism spectrum disorder. *Pediatr Neurol* 47:242-51.
- Kulman G, Lissoni P, Rovelli F ve ark. (2000) Evidence of pineal endocrine hypofunction in autistic children. *Neuroendocrinol Lett* 21:31.
- Leclère C, Viaux S, Avril M ve ark. (2014) Why synchrony matters during mother-child interactions: a systematic review. *PLoS One* 9:e113571.
- Lee E, Lee J, Kim E (2017) Excitation/inhibition imbalance in animal models of autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 81:838-47.
- Lerner AB, Case JD, Heinzlmann RV (1959) Structure of melatonin. *J Am Chem Soc* 81:6084-5.
- Lerner AB, Case JD, Takahashi Y ve ark. (1958) Isolation of melatonin, the pineal factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 80:2587.
- Lowrey PL, Takahashi JS (2004) Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 5:407-41.
- Malow BA, Marzec ML, McGrew SG ve ark. (2006) Characterizing sleep in children with autism spectrum disorders: A multidimensional approach. *Sleep* 29:1563-71.
- Malow B, Adkins K, McGrew S ve ark. (2011) Melatonin for sleep in children with autism: a controlled trial examining dose, tolerability and outcomes. *J Autism Dev Disord* 42:1729-37.
- Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED ve ark. (2010) Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature* 466:627-31.
- Maronde E, Stehle J (2007) The mammalian pineal gland: known facts, unknown facets. *Trends Endocrinol Metab* 18:142-9.
- Marquez de Prado B, Castaneda TR, Galindo A ve ark. (2000) Melatonin disrupts circadian rhythms of glutamate and GABA in the neostriatum of the aware rat: A microdialysis study. *J Pineal Res* 29:209.
- Mayes SD, Calhoun S (2009) Variables related to sleep problems in children with autism. *Res Autism Spectr Disord* 3:931-41.
- McCue LM, Flick LH, Twyman KA ve ark. (2017) Gastrointestinal dysfunctions as a risk factor for sleep disorders in children with idiopathic autism spectrum disorder: a retrospective cohort study. *Autism* 21:1010-20.
- Melke J, GoubranBotros H, Chaste P ve ark. (2008) Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry* 13:90-8.
- Merchant NM, Azzopardi DV, Hawwa AF ve ark. (2013) Pharmacokinetics of melatonin in preterm infants. *Br J Clin Pharmacol* 76:725-33.
- Moldofsky H (2001) Sleep and pain. *Sleep Med Rev* 5:385-96.
- Moller M (1976) The ultrastructure of the human fetal pineal gland. II. Innervation and cell junctions. *Cell and Tissue Res* 169:7-21.
- Moore RY (1996) Neural control of the pineal gland. *Behav Brain Res* 73:125-30.
- Morrissey MJ, Duntley SP, Anch AM ve ark. (2004) Active sleep and its role in the prevention of apoptosis in the developing brain. *Med Hypotheses* 62:876-9.
- Mulder EJ, Anderson GM, Kemperman RFJ ve ark. (2010) Urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid, serotonin and 6-sulphatoxymelatonin in normoserotonemic and hyperserotonemic autistic individuals. *Neuropsychobiology* 61:27-32.
- Musiek ES, Lim MM, Yang G ve ark. (2013) Circadian clock proteins regulate neuronal redox homeostasis and neurodegeneration. *J Clin Invest* 123:5389-400.
- Nagtegaal JE, Smits M, Van Der Meer YG ve ark. (1996) Melatonin: a survey of suspected adverse drug reactions. *Sleep Wake Res Netherl* 7:115-8.
- Nakajima M, Yokoi T, Mizutani M ve ark. (1999) Genetic polymorphism in the 5'-flanking region of human CYP1A2 gene: effect on the CYP1A2 inducibility in humans. *J Biochem* 125:803-8.
- Naseem M, Parvez S (2014) Role of melatonin in traumatic brain injury and spinal cord injury. *Sci World J* 2014:e586270.
- Nelson SB, Valakh V (2015) Excitatory/inhibitory balance and circuit homeostasis in autism spectrum disorders. *Neuron* 87:684-98.
- NICE (2011) *Autism: Recognition, Referral and Diagnosis of Children and Young People on the Autism Spectrum*. London: Royal College of Obstetricians and Gynecologists.
- Nicholas B, Rudrasingham V, Nash S ve ark. (2007) Association of Per1 and Npas2 with autistic disorder: Support for the clock genes/social timing hypothesis. *Mol Psychiatry* 12:581-92.
- Nir I, Meir D, Zilber N ve ark. (1995) Brief report: Circadian melatonin, thyroid-stimulating hormone, prolactin, and cortisol levels in serum of young adults with autism. *J Autism Dev Disord* 25:641-54.
- Pagan C, Delorme R, Callebort J ve ark. (2014) The serotonin-n-acetylserotonin-melatonin pathway as a biomarker for autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry* 4:e479.
- Pagan C, Goubran-Botros H, Delorme R ve ark. (2017) Disruption of melatonin synthesis is associated with impaired 14-3-3 and miR-451 levels in patients with autism spectrum disorders. *Sci Rep* 7:2096.
- Pang SF, Tsang CW, Hong GX ve ark. (1990) Fluctuation of blood melatonin concentrations with age: result of changes in pineal melatonin secretion, body growth, and aging. *J Pineal Res* 8:179-92.
- Paschos GK, Ibrahim S, Song W ve ark. (2012) Obesity in mice with adipocyte-specific deletion of clock component. *Arnd Nat Med* 18:1768-77.
- Polimeni MA, Richdale AL, Francis AJ (2005) A survey of sleep problems in autism, Asperger's disorder and typically developing children. *J Intellect Disabil Res* 49:260-8.
- Prada C, Udin SB, Wiechmann AF ve ark. (2005) Stimulation of melatonin receptors decreases calcium levels in Xenopus oocytes by activating GABA(C) receptors. *J Neurophysiol* 94:968-78.

- Presumey J, Bialas AR, Carroll MC (2017) Complement system in neural synapse elimination in development and disease. *Adv Immunol* 135:53–79.
- Reiter RJ, Tan DX (2002) Role of CSF in the transport of melatonin. *J Pineal Res* 33:61.
- Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Manchester LC ve ark. (2013) Peripheral reproductive organ health and melatonin: Ready for prime time. *Int J Mol Sci* 14:7231-72.
- Reiter RJ, Tan DX, Fuentes-Broto L (2010) Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res* 181:127-51.
- Richdale AL, Schreck KA (2009) Sleep problems in autism spectrum disorders: prevalence, nature, & possible biopsychosocial aetiologies. *Sleep Med Rev* 13:403-11.
- Rivto ER, Ritvo R, Yuwiler A ve ark. (1993) Elevated daytime melatonin in autism: A pilot study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2:75-9.
- Rossignol DA, Frye RE (2011) Melatonin in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 53:783–92.
- Rubenstein JL, Merzenich MM (2003) Model of autism: Increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes Brain Behav* 2:255–67.
- Sae-Teaw M, Johns J, Johns NP ve ark. (2013) Serum melatonin levels and antioxidant capacities after consumption of pineapple, orange, or banana by healthy male volunteers. *J Pineal Res* 55:58-64.
- Sakai T, Tamura T, Kitamoto T ve ark. (2014) Clock gene, period, plays a key role in long-term memory formation in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:16058–63.
- Schreck KA, Mulick JA, Smith AF (2004) Sleep problems as possible predictors of intensified symptoms of autism. *Res Dev Disabil* 25:57-66.
- Seegers V, Touchette E, Dionne G ve ark. (2016) Short persistent sleep duration is associated with poor receptive vocabulary performance in middle childhood. *J Sleep Res* 3:325-32.
- Segawa M (1982) Neurological approach on infantile autism based on the pathophysiology of the sleep disturbances. *Jap J Dev Disabil* 4:184-97.
- Segawa M (2006) Epochs of development of the sleep-wake cycle reflect the modulation of the higher cortical function particular for each epoch. *Sleep Biol Rhythms* 4:4.
- Skene DJ, Papagiannidou E, Hashemi E ve ark. (2001) Contribution of CYP1A2 in the hepatic metabolism of melatonin: Studies with isolated microsomal preparations and liver slices. *J Pineal Res* 31:333-42.
- Souders MC, Zavodny SE, Eriksen WT ve ark. (2017) Sleep in children with autism spectrum disorder. *Curr Psychiatry Rep* 19:34.
- Souders MC, Mason TB, Valladares O ve ark. (2009) Sleep behaviors and sleep quality in children with autism spectrum disorders. *Sleep* 32:1566–78.
- Stehle JH, von Gall C, Korf HW ve ark. (2002) Organisation of the circadian system in melatonin- proficient C3H and melatonin-deficient C57BL mice: A comparative investigation. *Cell Tissue Res* 309:173-82.
- Sudhof TC (2008) Neuroligins and neuexins link synaptic function to cognitive disease. *Nature* 455:903-11.
- Takahashi JS, Hong HK, Ko CH ve ark. (2008) The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet* 9:764–75.
- Tamura H, Nakamura Y, Terron MP ve ark. (2007) Melatonin and pregnancy in the human. *Reprod Toxicol* 25:291–303.
- Tian Y, Yabuki Y, Moriguchi S ve ark. (2014) Melatonin reverses the decreases in hippocampal protein serine/threonine kinases observed in an animal model of autism. *J Pineal Res* 56:1-11.
- Toh KL, Jones CR, He Y ve ark. (2001) An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep-phase syndrome. *Science* 291:1040–43
- Tordjman S, Anderson GM, Bellissant E ve ark. (2012) Day and nighttime excretion of 6-sulphatoxymelatonin in adolescents and young adults with autistic disorder. *Psychoneuroendocrinology* 37:1990–7.
- Tordjman S, Anderson GM, Pichard N ve ark. (2005) Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Biol Psychiatry* 57:134-8.
- Tordjman S, Najjar I, Bellissant E ve ark. (2013) Advances in the research of melatonin in autism spectrum disorders: literature review and new perspectives. *Int J Mol Sci* 14:20508-42.
- Tsai NP, Wilkerson JR, Guo W ve ark. (2012) Multiple autism-linked genes mediate synapse elimination via proteasomal degradation of a synaptic scaffold PSD-95. *Cell* 151:1581–94.
- Voiculescu SE, Zygouropoulos N, Zahiu CD ve ark. (2014) Role of melatonin in embryo fetal development. *J Med Life* 7:488-92.
- Von Gall C, Garabette ML, Kell CA ve ark. (2002) Rhythmic gene expression in pituitary depends on heterologous sensitization by the neurohormone melatonin. *Nat Neurosci* 5:234-8.
- Von Gall C, Weaver DR, Moek J ve ark. (2005) Melatonin plays a crucial role in the regulation of rhythmic clockgene expression in the mouse pars tuberalis. *Ann N Y Acad Sci* 1040:508-11.
- Wan Q, Man HY, Liu F ve ark. (1999) Differential modulation of GABAA receptor function by Mel1a and Mel1b receptors. *Nat Neurosci* 2:401-3.
- Wang G, Grone B, Colas D ve ark. (2011) Synaptic plasticity in sleep: Learning, homeostasis and disease. *Trends Neurosci* 34:452-63.
- Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM ve ark. (2008) Randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res* 44:57-64.
- Wimpory D, Nicholas B, Nash S (2002) Social timing, clock genes and autism: a new hypothesis. *J Intellect Disabil Res* 46:352-8.
- Wöhr M, Orduz D, Gregory P ve ark. (2015) Lack of parvalbumin in mice leads to behavioral deficits relevant to all human autism core symptoms and related neural. *Transl Psychiatry* 5:e525.
- Wright B, Sims D, Smart S ve ark. (2011) Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behavior. Management strategies: A randomised controlled crossover trial. *J Autism Dev Disord* 41:175-84.
- Wu FS, Yang YC, Tsai JJ (1999) Melatonin potentiates the GABA(A) receptor-mediated current in cultured chick spinal cord neurons. *Neurosci Lett* 260:177.
- Wulff K, Gatti S, Wettstein JG ve ark. (2010) Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci* 11:589-99.
- Yan Z (2002) Regulation of GABAergic inhibition by serotonin signaling in prefrontal cortex: molecular mechanisms and functional implications. *Mol Neurobiol* 26:203-16.
- Yang XL, Liang S, Zou MY ve ark. (2018) Are gastrointestinal and sleep problems associated with behavioral symptoms of autism spectrum disorder? *Psychiatry Res* 259:229-35.
- Yang Z, Matsumoto A, Nakayama K ve ark. (2016) Circadian-relevant genes are highly polymorphic in autism spectrum disorder patients. *Brain Dev* 38:91–9.
- Zhang QZ, Gong YS, Zhang JT (1999) Antagonistic effects of melatonin on glutamate release and neurotoxicity in cerebral cortex. *Acta Pharmacol Sin* 20:829-34.
- Zielinska M, Jarmuz A, Salaga M ve ark. (2016) Melatonin, but not melatonin receptor agonists Neu-P11 and Neu-P67, attenuates TNBS-induced colitis in mice. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 389:511-9.