

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUK VE ERGENLERDE UYKU PROBLEMLERİ

Serhat TÜRKÖĞLU*

ÖZET

Amaç: Otizm Spektrum Bozuklukları (OSB) heterojenitesi olan nörogelişimsel bozukluklardır. OSB olan çocuk ve ergenler, % 40 ile % 80 arasında değişen oranlarda olmak üzere, normal gelişimi olan çocuklara göre uyku problemlerinden daha sık yakınmaktadır. Uyku bozuklukları çocuğun gün boyu etkinlikleri ve ailesinin yaşam kalitesi üzerinde önemli etkiye sahiptir. Bu derlemede OSB’de uyku sorunlarının yaygınlığı, doğası, olası nedenleri ve tedavisi tartışılacak ve değerlendirilecektir. **Yöntem:** Bu çalışmada konu ile ilgili çeşitli yurtiçi ve yurtdışı veri tabanlarında, makaleler taranarak ilişkili bilgiler değerlendirilmiştir. **Sonuçlar:** OSB’de uyku sorunları biyolojik, psikolojik, sosyal/ çevresel ve çocuk yetiştirme uygulamaları da dahil olmak üzere aile faktörlerinin birbiriyle karmaşık etkileşimi sonucunda ortaya çıkar. Tedavinin temel taşı nedene yönelik olmalıdır. Davranışsal müdahaleler yeterince etkili olmaz ise, farmakolojik tedavi seçenekleri düşünülmelidir. **Tartışma:** Klinisyenler, OSB olan çocuklarda, tedavi sonrası işlevsellikte düzelmeler gözlenen uyku sorunlarının tanınması ve iyileştirilmesi konusunda dikkatli olmalıdırlar.

Anahtar sözcükler: Uyku problemleri, otizm spektrum bozukluğu, çocuk ve ergen

SUMMARY: SLEEP PROBLEMS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER

Objective: Autism spectrum disorders (ASD) are heterogeneous neurodevelopmental disorders. Children and adolescents with ASD suffer from sleep problems, particularly insomnia, at a higher rate than typically developing children, ranging from 40% to 80%. Sleep disorders have a significant effect on daytime activities and quality life of the family. This review aimed to evaluate and discuss the prevalence, course, possible etiology and treatment of sleep problems in ASD. **Method:** In this paper, articles were searched from national and international databases to review theoretical knowledge related to sleep problems in ASD. **Results:** Sleep problems in ASD might occur as a result of complex interactions between biological, psychological, social/ environmental, and family factors, including child rearing practices. The cornerstone of treatment should target the cause. . If behavioral interventions are not effective enough, pharmacological treatment options should be considered. **Discussion:** Clinicians should be aware of the fact that recognition and treatment of these neglected issues may improve the function and outcome of children with ASD.

Key words: Sleep problems, autism spectrum disorder, child and adolescent

GİRİŞ

Otizm, karşılıklı sosyal etkileşim ve iletişim becerilerinde gecikme ve sapmalar, stereotipik davranışlar, daralmış ilgi dağarcığı ve sınırlı aktivitelerin görüldüğü ciddi ve kalıcı bir nörogelişimsel bozukluktur. Son zamanlarda yapılan toplum tabanlı çalışmalarda otizm sıklığının %0.2; otizm, Asperger bozukluğu ve başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluğu (BTA-YGB) kapsayan otizm spektrum bozukluklarının (OSB) sıklığının ise %0.6 kadar olduğu belirtilmektedir (Levy ve ark. 2009). Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte psikososyal etkenler, prenatal-postnatal etkenler,

nörobiyolojik faktörler ve genetik yatkınlığın hastalığın ortaya çıkmasında etkili olabileceği öne sürülmektedir (Volkmar ve Pauls 2003, Bilgiç ve ark. 2011). OSB tanısı olanlarda yaygın görülen sorunlardan biri de uyku problemleridir ve bu konu son dönemlere kadar yeterince ilgi görmemiş ve ihmal edilmiştir (Richdale 1999). Literatürde uyku üzerine yapılan çalışmalar günümüzde daha da ilgi çekici hale gelmiş ve elektrofizyolojik yöntemlerle yapılan çalışma sayısı artmıştır.

Uyku fizyolojisi ve patolojisi yenidoğan, bebeklik, okul öncesi ve okul çocuğu ile ergenlik

* Doç.Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya.

dönemlerinde farklılıklar gösterir. Bebekler ilk üç aylık dönemde günlerinin 16-18 saatini uyuyarak geçirir. Bu dönem, polifazik bir uyku düzeni içinde gece ve gündüz eşit sayıda uyuma ve uyanma dönemlerinden oluşurken okul öncesi dönemde uyku, erişkin dönemdeki bifazik özelliğini kazanır. Okul çocuğu ve ergenlik döneminde bifazik uyku okul yaşamının getirdiği zorunluluklar nedeni ile aslında fizyolojik olmayan monofazik, yani 24 saatte bir kez uyanan gece uykusuna dönüşür. Yaşa bağlı olarak çocukların yaşamlarının %50-65'ini uykuda geçirdikleri düşünüldüğünde uykunun nitelik ve niceliğinin çocuğun sağlıklı gelişimi için önemi açıktır (Marcus 2004). Uyku problemleri OSB tanısı olanlara olduğu kadar bakım verenlere de ciddi sorunlar yaşatan problemlerdir. Bu derlemede OSB olan çocuk ve ergenlerde uyku problemlerinin yaygınlığı, türleri, etiyolojisi, tedavisi, OSB semptomları üzerine etkileri hakkında bilgi verilecektir. Bu amaçla, konu ile ilgili çeşitli yurtiçi ve yurtdışı veri tabanlarında 93 makale taranmış, 79 makaleden faydalanılmıştır.

Uykunun Öğrenme ve Davranış Kontrolü Üzerine Etkileri

Otizimde erken dönemde gelişimsel ve davranışsal değerlendirme, belirtilerin ve tedavinin kontrolü açısından oldukça önemlidir. Bu sebeple uykunun da öğrenme, hafıza, bilişsel gelişim ve davranış üzerine etkileri düşünüldüğünde, uyku problemlerine erken müdahale oldukça önem arz etmektedir (Wang ve ark. 2011). Uykunun yürütücü işlevler üzerinde etkisi olduğu, bunu özellikle prefrontal korteksin restorasyonuna etki ederek yaptığı bilinmektedir. Uyku problemi olan grubun bu sorunu tedavi edildiğinde hafıza fonksiyonu, dikkat, görsel diskriminasyon gibi yürütücü işlevsel fonksiyonlarında düzeltilmeler saptanmıştır (Horne 1993, Muzur ve ark. 2002, Sadeh ve ark. 2006). Gerçek uykunun başladığı evre olarak kabul edilen Non-Rapid Eye Movement (NREM) evre 2 de gözlenen uyku içiciklerinin hafıza ve öğrenmeyle ilişkisine ek olarak (Bruni ve ark. 2009), duygusal ve davranış-

sal fonksiyonların düzenlenmesinde fonksiyonu olan kortikal ve subkortikal alanlar ile etkileşimi de önemlidir (Lopez ve ark. 2010). Uyku içiciklerinin evre 2'deki içicik yoğunluğunun sosyal beceri ile ilişkili olduğu ve depresyon ve anksiyete riskini azalttığı ileri sürülmüştür (Mikoteit ve ark. 2013). NREM'in yavaş dalga uykusu veya N3 komponenti hafızanın konsolidasyonu açısından önemli olduğu gösterilmiştir (Marshall ve ark. 2006). Özellikle uykunun (Rapid Eye Movement) REM komponentinin hafızanın duygusal bileşeni ve duygudurum düzenlemesi açısından önemli olduğu belirtilmiştir (Wang 2011). Genç erişkin OSB olanlar ile yapılan çalışmada toplam uyku süresinde REM uyku evre süresinin oranının, içe yönelim semptomları ve depresif semptomlarla korele olduğu gösterilmiştir (Limoges 2005). Hastalığı olmayan çocuklar ile yapılan çalışmada gündüz uykusundan yoksun bırakılan 30-36 ay arası çocukların, gösterilen video ve resimlere daha az olumlu duygusal tepkiler verdiği ve olumsuz duygusal tepkilerinin arttığı gözlenmiştir (Berger 2012). Başka bir çalışmada bozulmuş uykunun, duygusal dürtülerin düzenlenmesinde sorunlara yol açması nedeniyle sinirlilik ve şiddete eğilimli olmaya yol açtığı belirtilmiştir (Kamphuis 2012). Hastalığı olmayan 2.5-6 yaş aralığında olan kronik uyku problemi yaşayan çocukların uyku sorunlarının, okul dönemlerinde artmış hiperaktiviteyi, impulsiviteyi, öğrenme ve nörogelişimsel testlerde kötü performansı predikte ettiği gösterilmiştir (Touchette 2007). Tüm bu nedenlerden dolayı uyku problemleri, otizmin semptom sayısını ve semptomların şiddetini, davranım bozukluklarını (Mayesve Calhoun 2009, Goldman 2011), sosyal beceri problemlerini, stereotipik davranışları (Schreck 2004) arttırabilir. Dolayısıyla da uyku problemlerinin tedavi edilmesi otistik belirtileri, öğrenmeyi ve davranım bozukluklarını düzeltebilir (Malow 2006).

Uyku Problemlerinin Yaygınlığı ve Etkileyen Faktörler

Gelişimi normal olan çocuklarda uyku problem-

lerinin %9-50 oranlarında olduğu gözlenirken, OSB olanlarda bu oranın %50-80 olduğu bildirilmiştir (Polimeni 2005, Allik 2006). Yapılan birçok çalışmada normal gelişimi olan veya sadece mental retardasyonu olan gruba göre OSB olanlarda daha fazla uyku bozukluğunun görüldüğü belirtilmiştir. Krakowiak ve arkadaşları (2008) 2-5 yaş arası çocukları dahil ettikleri çalışmalarında, uyku bozukluğunun OSB olan grupta %52.5, gelişim geriliği olan grupta %46, normal gelişimi olan grupta %31.9 oranında olduğunu göstermişlerdir. Mayes'in 2009 da 650 nöropsikiyatrik bozukluğu olan ve 135 normal gelişimi olan 785 çocuğu değerlendirdiği çalışmasında, otizmli grupta Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), depresyon, anksiyete, beyin hasarı ve normal gelişimi olan çocuklara göre anlamlı olarak daha fazla uyku sorunu olduğu gösterilmiştir. OSB olan çocukların %70'den fazlasında sirkadiyen ritim gelişiminin normal çocuklara göre en az 5 ay geciktiği gözlemlenmiştir (Segawa 2006). Nörogelişimsel bozukluklar olan OSB, DEHB ve epilepsinin, uyku sorunları açısından herhangi bir hastalığı olmayan çocuklar ile karşılaştırıldığı çalışmada OSB veya DEHB tanısı olan grupta diğer gruplara göre anlamlı oranda uyku problemlerinin sık olduğu özellikle huzursuz bacak sendromunun daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Tsai 2012). Uyku problemlerinin görülme sıklığı açısından çalışmalar arasında farklılıklar görülmektedir. Buna neden olan faktörlerden biri olarak, bilgi alınan kişinin çoğunlukla hastanın kendisi yerine bakım veren aile üyeleri veya öğretmenlerinin olması gösterilebilir. OSB olan grupta uyku problemlerini saptamadaki diğer bir sorun, eşlik eden bozuklukların fazlalığıdır. Epilepsi, mental retardasyon, Prader-Willi sendromu, Down sendromu, Frajil X, depresyon, anksiyete bozukluğu, davranım bozukluğu, DEHB gibi bozukluklar OSB'ye oldukça sık eşlik etmektedir (Goodlin-Jones 2008). Çalışmalarda polisomnografi, aktigrafi, uyku günlükleri ve uyku sorunlarını değerlendiren ölçeklerin kullanılmasıyla daha objektif veriler elde edilebilmektedir.

Uyku problemlerinin OSB alt tipinden etkilenmediğini bildiren çalışmalar vardır. 66 normal gelişimi olan çocuğa karşılık, 53 otizm ve 52 Asperger bozukluğu tanısı olan çocuğun alındığı çalışmada, normal gelişimi olan grupta uyku problemi görülme oranı %50 iken, diğer 2 grupta %73 olarak bulunmuştur (Polimeni 2005). Sadece Asperger bozukluğu olanların değerlendirildiği çalışmada Asperger bozukluğu olanlarda uyku problemi oranı %58.3 iken normal çocuklarda oran sadece %7 olarak bulunmuştur (Paavonen 2008). Otizmde uyku problemlerinin komorbid bozukluklar, kullanılan psikostimülan gibi psikoaktif ilaçlar, yaş, IQ, otizm şiddeti ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olmakla beraber bu konuda çelişkili veriler vardır. 477 otizm tanılı çocuğun dahil edildiği çalışmada yaş, cinsiyet, ırk, IQ, nöropsikolojik fonksiyonlar, öğrenme becerisi ve aile işlevselliği ile uyku problemi arasında ilişki olmadığı; otizm semptom şiddeti, karşı gelme davranışı, agresyon, dikkat bozukluğu, dürtüsellik, hiperaktivite, anksiyete, depresyon ve duygudurum değişkenliği ile arasında ise ilişki olduğu bulunmuştur. En güçlü prediktörler olarak otizm şiddeti, hiperaktivite, duygudurumda labilite ve agresyon gösterilmiştir. Uyku probleminin otizm semptom kümesinin bir parçası olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada uykuya dalmada zorlanma %60, gece sık uyanma %50, erken uyanma %45, uyku süresinde kısılma %43, kabus bozukluğu %39 oranlarında saptanmıştır (Mayes ve Calhoun 2009). Kullanılan ilaçlarla ilgili veriler çelişkilidir. Liu ve arkadaşlarının çalışmasında (2006) OSB olan çocuklarda DEHB komorbiditesi nedeniyle kullanılan psikostimulanların daha fazla uyku problemi oluşturduğu, Krakowiak ve arkadaşlarının çalışmasında (2008) uykuya dalmada güçlükle ilişkili olduğu fakat gece uyanmalarıyla ilişkili olmadığı ileri sürülmüştür. Karşı görüş olarak Patzold ve arkadaşlarının çalışmasında (1998) ve Polimeni ve arkadaşlarının çalışmasında (2005) psikostimulanların uykuya etkisi olmadığı gösterilmiştir. Yaş ile ilgili olarak da çelişkili durum vardır. OSB olan hastalarda küçük yaş grubunda uyku bozukluğunun daha sık olduğunu göster-

ren çalışmalar olmakla beraber (Liu 2006), büyük yaş grubunda daha sık olduğunu belirten (Honomichl 2002) ya da yaşın etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Patzold 1998, Wiggs 2004). OSB belirtilerinin daha erken saptandığı grupta uyku bozukluklarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (Doo2006). Giannotti ve arkadaşlarının (2008) yaptıkları çalışmada ise regrese tip otizm tanısı olan grupta, nonregrese gruba ve normal gelişimi olan gruba göre daha fazla uyku problemi saptanmıştır. IQ ile ilgili verilere değinilecek olursa; Krakowiak ve arkadaşları (2008) ile Patzold ve arkadaşlarının (1998) çalışmalarında IQ ile ilişki saptanmazken, Williams ve arkadaşlarının çalışmasında (2004) düşük IQ'nun uyku problemlerini arttırdığı saptanmıştır. Eşlik eden bozukluklarla ilişkili olarak ise Çocuklar için Davranış Değerlendirme Ölçeği (Child Behavior Checklist; CBCL) ile yapılan değerlendirmelerde depresif belirtiler ve agresif davranışlarla uyku bozukluğunun ilişkili olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada (Malow ve McGrew 2006) epileptik nöbet sayısı ile uyku bozukluğu ölçek skorunun pozitif korele olduğu gösterilmiştir (Giannotti 2008). Aynı zamanda OSB, uyku problemleri ile birlikte görüldüğünde, epilepsi görülmesini predikte edebilmektedir (Malow 2004). OSB'ye alerji-astım, gastrointestinal problemler ve görme zorluklarının da eşlik etmesi uyku problemlerini arttırmaktadır (Liu 2006). Bilişsel gelişim geriliği olan çocuklarda da uyku bozukluklarının sık olduğu bilinmektedir; ancak bilişsel geriliği olan çocuklarda uyku ile ilişkili anksiyetenin daha az olması, gündüz yaşanan olaylara saplantı şeklinde takılma nedeniyle uykuya başlayamamanın daha az olması, sınır sorunlarının daha az olması, sirkadiyen ritim uyku bozukluklarının daha az olması, REM uykusu davranış bozukluklarının daha az olması ve melatonin tedavisine daha az cevap vermesi gibi farklılıklar ile OSB'de gözlenen uyku bozukluklarından ayırım yapılabilir. OSB olan çocuklarda görülen uyku bozukluklarının dönemsel olduğu, özellikle sonbahar ve ilkbaharda daha sık olduğu gösterilmiştir (Giannotti 2008).

Tanı ve Takipte Kullanılan Araçlar ve Elde Edilen Bulgular

Aktigrafi

OSB olan grupta yakınmaların daha çok bakım verenlerce dile getirilmesi ve bu sebeple yeterince tanı konulamadığından uyku sorunlarının büyük kısmının tedavi edilmediği düşünülmektedir. Bundan dolayı polisomnografi veya aktigrafi gibi tanı araçlarının kullanılması doğru tanının konulması açısından önem arz etmektedir. Son yıllarda geliştirilen aktigrafi, çocuk ve ergenlerde uyku ve uyanıklık siklusunu ölçen motor aktiviteleri hassas bir şekilde algılayan, el veya ayak bileklerine takılarak kullanılan, istirahat ve aktivite paternlerinin dijital ortamda kaydedilmesine ve depolanmasına olanak sağlayan; küçük, hafif, saat şeklinde taşınabilir cihazdır. İçerdiği mikrosensörlerin kapasitelerine bağlı olarak değişen sürelerle aktivite kaydı yapabilen ve non-dominant ele takılarak kullanılan bu cihazlar uyku günlükleri ile birlikte, uyku yakınması olan kişilerde uzun süreli uyku takibi amacı ile kullanılmaktadırlar. Çocukluk çağında uykuyu etkileyecek patolojiler aktigrafi ile tespit edilebilmektedir. Bu şekilde uzamış uyku başlangıç latensi, azalmış uyku indeksi (normalde en az %90) anlaşılabilir. Polisomnografiye alternatif olarak geliştirilen ve kullanımı kolay olan bu cihaz ile çocukluk çağı uyku bozuklukları kolayca tanınıp takip edilebilir.

Polisomnografi (PSG)

Polisomnografi uyku sırasında beyin ve bedende oluşan değişikliklerin kaydedilerek analiz edildiği bir yöntemdir. PSG ile temelde uykunun yapısı ve fizyopatolojik değişimler araştırılır. Uykunun yapısını, uykudaki psikolojik, biyolojik ve patolojik değişimleri uyku dönemleriyle olan ilişki içerisinde ortaya koyar. Polisomnografi uyurken veya uyumaya çalışırken, genellikle gece yapılır. Standart bir PSG cihazı; Elektroensefalografi (EEG)-Elektromyografi (EMG), Elektrookulografi (EOG) ve Elektrokardiyografi

(EKG) ile birlikte, oral-nazal hava akımını, kan oksijen satürasyonunu, torako-abdominal solunum hareketlerini ve pozisyonu kayıt eder.

Polisomnografinin de kullanıldığı, OSB olan çocukların uyku problemlerinin değerlendirildiği çalışmalarda uyku sorunlarını gösteren; artmış REM yoğunluğu, REM uykusunda azalma, uzamış uyku latensi, azalmış uyku indeksi, kısalmış uyku süresi ve periyodu, kısalmış REM latensi saptanmıştır (Elia 2000). Ek olarak paroksizmal EEG anormallikleri ve yavaş dalga uykusunda sıklık alternatif paternin (CAP) ve A1 subtipinin kontrol grubuna göre azalmış oranda olduğu saptanmıştır (Miano 2007). Aktigrafide de benzer olarak normallere göre otizmlilerde artmış uyku latensi, sık gece uyanmaları ve kısalmış

uyku süresi gösterilebilmektedir (Hering 1999).

OSB olanlarda Uyku Bozukluğunun Tipleri

OSB olan çocuklarda en sık olarak uykuya başlama, sürdürme ve uyku süresiyle ilişkili insomnilerin en fazla görüldüğü saptanmıştır. Tablo 1'de görülen uyku problemleri ve bozuklukları ICSD-3'e (International Classification of Sleep Disorders) göre belirtilmiştir. Yaş gruplarına göre uyku problemleri farklılık gösterebilir. Ergenlerde uykunun başlamasındaki uzama, sık uyanma, gün boyu uykulu hissetme sık iken daha küçük yaş grubunda uyku zamanı direnci, uyku anksiyetesi, parasomnia ve gece uyanmaları daha sık olarak saptanmıştır (Goldman 2012).

Tablo 1. Sık Görülen Uyku Problemleri ve Bozuklukları

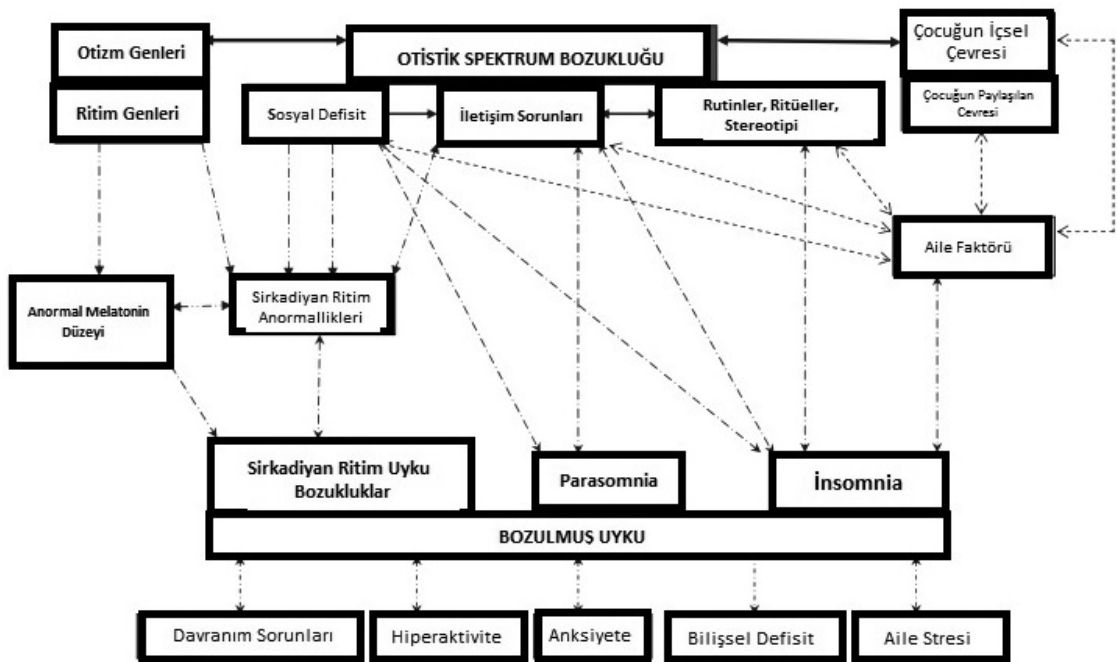
<i>ICSD-3 sınıflaması</i>	<i>Uyku problemleri veya uyku bozuklukları</i>
İnsomniler	Uyum insomnisi, gece uyanmaları, azalmış uyku verimi, uykuya dalma süresinde uzama, erken uyanma, problemlili uyku rutinleri, gün boyu uykulu olma
Parasomniler	Uyurgezerlik, gece terörü, kabus bozukluğu
Sirkadiyen Ritim Uyku Bozuklukları	Gecikmeli Uyku Evresi Tipi, düzensiz uyku uyanıklık ritmi, serbest gidişli tip, erken uyku evresi tipi, geç uyuma, erken uyanma
Santral Kökenli Hipersomniler	Kleine–Levin sendromu
Uyku ile İlişkili Hareket Bozuklukları	Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu, Huzursuz Bacaklar Sendromu
Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları	Uyku Apne Sendromları
Diğer Uyku Bozuklukları (İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar)	Kısa uyku süresi, erken uyanma

Sınır koyma ile ilişkili insomniler gibi Çocukluk Çağı Davranışsal İnsomnisinin OSB olanlarda sık görüldüğü belirtilmiştir (Cortesi 2010). OSB olan çocuklarda daha önce yaşadıkları olaylardan dikkatini ve yoğunlaşmasını kaydırma sorunu olduğundan çocuk gün içinde yaşadığı heyecan veya anksiyete verici olaydan kendisini koparamayabilir ve bu uyku saatine direnç olarak yani davranışsal insomni sendromu olarak karşımıza çıkabilir (Maes 2011). Davranışsal insomninin uykuya başlangıç tipinde çocuk annenin okşaması, sallaması gibi uyaranlar olmadan uyuyamaz ve gece uyandığında bunlar tekrar oluşmadan uykuya dalmaz. Davranışsal insomninin sınır koyma ile ilişkili tipinde çocuk uyumadan önce tekrar süt, başka bardak, başka masal ister ya da başka sebeplerle yatağa gitmeyi reddeder. Bakım veren bu konuda tutarsız ve kararsız olursa bu sorunlar devam etme eğiliminde olacaktır (Vriend 2011). OSB olan çocukların gece uyanmalarında uyanıklık sürelerinin 2-3 saat sürebileceği; o süre içinde gülebileceği, ağlayabileceği, çılgık atabileceği ve oyuncaklarla oynayabileceği görülmektedir (Malow 2006). Gün boyu uykulu olma gece uykusunun kalitesi ve süresiyle ilişkili iken aynı zamanda melatoni-

nin gündüz daha yüksek, gece düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir (Kotagal ve Broomall 2012). Huzursuz bacak sendromu ve sirkadiyen uyku bozuklukları çok sık görülmektedir. Düzensiz uyku uyanıklık ritmi, serbest gidişli tip, erken uyku evresi tipi, uykuya geç dalma, erken uyanma sıktır. Özellikle 4 yaşından küçüklerde gün gün değişen uyuma ve uyanma saatlerinin olduğu belirtilmiştir (Inanuma 1984). Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu aynı zamanda OSB olanlarda sık kullanılan risperidon ve SSRİlar ile de ortaya çıkabilmektedir (Pullen 2011).

Etiyoloji

OSB olan çocuk ve ergenlerde uyku problemlerinin etyolojisi ile ilişkili kesin veriler hala tam açık değildir. Derlememizde etyoloji biyopsikososyal model temel alınarak açıklanacaktır. Biyopsikososyal model 1) Genetik ve Biyolojik anormallikler 2) OSB ile ilişkili davranışsal ve psikolojik problemler 3) Çocuğun büyüdüğü aile ve çevreyle ilişkili faktörler şeklinde üç parçaya ayrılarak açıklanacaktır. Belki de 3 faktörün etkileşimi ile OSB olanlarda uyku sorunları ortaya çıkmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1: Biyopsikososyal Modelin Karmaşık Etkileşimi (Richadale ve Schreck 2009)

Biyolojik ve Genetik Anormallikler

OSB olan çocuklarda EEG anormallikleri ve uyku-uyanıklık paternindeki problemlerin tespit edilmesi eksitasyon-inhibisyon dengesinde bozukluk olduğu, bunun da hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın düzenlediği sirkadiyen ritim ve hormon/nörotransmitter (melatonin/serotonin) üretiminde değişikliklerle meydana geldiği düşünülmektedir (Malow 2006). Hipotalamusun preoptik alanında uykuyu başlatan sistemdeki nörotransmitter GABA'dır. Preoptik alandaki nöronlar beyin sapına projeksiyonlar göndermektedir. Otizmin etiolojisinde olduğu düşünülen ve uyku bozukluğuyla ilişkilendirilebilen GABA ile ilişkili anormallik; GABAerjik nöronlarda migrasyon ve maturasyon problemlerdir (Levitt 2004). Bu yapıyı düzenleyen genler 15q kromozomda bulunmaktadır. Bu genle ilgili genetik anormallikler de uyku problemine yol açabilmektedir (McCauley 2004).

Sirkadiyen Ritim ve Melatonin

Melatonin sirkadiyen fizyolojiyi düzenleyen, özellikle de uyku-uyanıklık ve vücut sıcaklık ritmi üzerine etkisi olan bir nörohormondur. Uyku ritmi üzerine etkisi hipotalamusun suprakiazmatik nükleusundaki ritim amplitudunu düzenleyen MT1 ve ritim fazını düzenleyen MT2 reseptörleriyle olur. Sirkadiyen ritmi beyin diğer bölgeleri ve diğer organ sistemleri projeksiyonlar veya hormonal etkiyle etkilemektedir (Kwon 2011). Karanlık ve aydınlık döngüsü melatonin ritmindeki en önemli uyarıcı iken yemeklerin, davranışların, sosyal kuralların da ritim üzerinde etkisi gösterilmiştir (Pandi-Perumal 2007). Bu şekilde OSB'de olan sosyal/iletişim problemlerinin ritim üzerine olumsuz etkisi olabilir (Richdale 2001). Melatonin salınım fazındaki gecikmeler uykunun başlamasında problemlere yol açarken amplituddeki azalma uykunun sürdürülmesinde sorun oluşturmaktadır (Richdale 2001). Birçok çalışmada OSB olan çocuklarda melatonin salı-

nımında anormalliklerin olduğu (gündüz artmış, gece azalmış düzey) gösterilmiştir (Ritvo 1993, Kulman 2000, Tordjman 2005). Bu durumla ilişkili olarak; otizmde görülen belirti ve bulguların şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilen 6-sulphatoxymelatoninin üriner atılım oranının normal çocuklara göre azalmış olduğu gösterilmiştir. Bu durum otizmdeki uyku ve sirkadiyen ritim problemlerine işaret edebilir (Tordjman 2005). Reading, 2012'de yaptığı çalışmasında plazma melatonin düzeyi ile otistik davranışlar arasında korelasyon olduğunu göstermiştir. Melatonin tedavisiyle plaseboya göre toplam uyku süresinde ve uyku başlangıç latensinde anlamlı düzelme gözlendiğini belirtmiştir (Reading 2012).

Diğer bir mekanizma da OSB olanlarda post-mortem çalışmalarda gösterildiği üzere, özellikle anterior ve posterior singulat korteks ve fusiform kortekste azalmış olan GABAB reseptör yoğunluğunun varlığıdır. Bu yapısal alanlar sosyal iletişim ve emosyonel yapı açısından önemli alanlardır. Bu nedenle GABAB reseptör yoğunluk azalmasının, OSB olan çocuklarda anksiyete ve depresyon ile ilişkili uykunun başlamasında ve sürdürülmesinde sorunlara yol açabileceği belirtilmiştir (Plante 2012).

Ritim üzerinde etkili clock genlerinin varlığı diğer bir faktördür. Gen veya gen ekspresyon anormallikleri nedeniyle olabilen sinaptik değişiklikler ve transmisyon sorunlarının melatonin düzeyinin düşük olmasına neden olabileceği belirtilmiştir. Bourgeron çalışmasında (2007) OSB'deki uyku bozukluklarının, sinaptik değişikliklerin modülasyonunda rolü olan melatoninin sentezinde anormalliklere yol açan genetik anormalliklerle ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür. Per1 ve npas2 clock genlerinin polimorfizminin otizmde uyku problemlerine yol açabileceği belirtilmiştir (Ebisawa 2007). Diğer üzerinde durulan gen polimorfizmi, hidroksiindol-O-metiltransferaz enzimini kodlayan ASMT geni polimorfizmidir. Bu enzim

N-asetilserotoninine melatonine dönüştürülmesinde katalizör olması açısından önemlidir. Bu durumla tutarlı olarak OSB olan grupta kontrol grubuna kıyasla trombosit serotoninin yüksek, plazma melatoninin düşük olduğu gösterilmiştir. Bu anormallikler OSB olan hastalarda uyku ve ritim bozukluğunu açıklayabilen diğer bulgularlardır (Melke 2008). Ayrıca sinaptik yapıda etkili olan nöroligin 3 ve 4, nöreksin gen mutasyonları bir grup otizm tanılı hastada görülmektedir (Bourgeron 2007). Bu genler sinaptik glutaminerjik ve GABAerjik yapıya etki ederek uyku-uyanıklık döngüsünde etkili olan genler olduğundan etiyolojideki diğer bir faktör olarak kabul edilebilir (Sgado 2011.) Melke'nin çalışmasında (2008) otizm tanılı çocuğun ailesinde, otizmden etkilenmeyen çocuklarda gösterilen melatonin seviyesindeki anormalliklerin genetik ilişki ile açıklanabileceği belirtilmiştir.

Davranışsal, Bilişsel ve Psikolojik Faktörler

OSB olan çocukların psikopatolojilere, özellikle de anksiyete ve depresyona karşı daha savunmasız ve yatkın oldukları kabul edilen bir durumdur (Leyfer 2006). OSB olan çocukların %56'sında anlamlı düzeyde anksiyete semptomları, %44'ünde depresyon semptomlarının görüldüğü gösterilmiştir (Strang 2012). Bir metaanalizde 18 yaş altı OSB olanların %39.6'sında en az bir anksiyete bozukluğunun bulunduğu belirtilmiştir (van Steensel 2011). Artmış anksiyetenin OSB olan çocuklarda uyku zorluklarıyla ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Tani 2003, Tani 2004). OSB olan grupla yapılan çalışmalarda insomnia ile yüksek anksiyete arasında çift yönlü ilişki olduğu (Tani 2004), melatonin tedavisine cevap olarak insomnia düzeldiğinde CBCL'deki içe yönelim alt ölçeği skorlarında da düşme olduğu belirlenmiştir (Paavonen 2003). Bu konuyla ilgili başka bir çalışmada uyku bozukluğu için verilen başarılı bir melatonin tedavisiyle hem içe yönelim hem de dışa yönelim semptomlarında anlamlı bir düzelmeye görülmüştür (Paavonen 2003). Depresyonu

olan çocuklarda erken uyanma, gece sık uyanma gibi tüm uyku sorunlarının oldukça arttığı bilinen bir durumdur (Leyfer 2006). Bu açıdan OSB tanısı olan çocuğun depresyon açısından değerlendirilmesi ve tedavisi uyku sorununun çözümü açısından da gereklidir. OSB olan çocukların yaklaşık yarısı DEHB tanı kriterlerini karşılamaktadır (Leyfer 2006). Dolayısıyla bu eş tanılı çocuklarda DEHB de artmış oranda olan uyku problemlerinin de gözlenmesi beklenmelidir. Ayrıca OSB olanlarda pür DEHB olanlara göre daha fazla uyku bozukluğu görüldüğü bilinmelidir (Mayes 2009). Ek olarak DEHB'de kullanılan psikostimülanların yan etkisi olarak uyku problemlerinin görüldüğünü ileri süren yazılar vardır (Gau ve Chiang 2009). Aynı zamanda CBCL dışa yönelim davranış skalasıyla OSB olan çocuklarda uyku sorunu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Malow 2006). Son dönemlerde uyku bozukluğunun OSB'nin çekirdek belirtilerinden olduğu ve OSB'nin semptomlarıyla ve şiddetiyle ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Schreck çalışmasında (2004) her gece olan toplam uyku süresinin otizm şiddet skalasında otizm şiddetini predikte ettiğini, daha az uyuyanların daha fazla ve şiddetli belirtileri olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada uyku problemi olan otizimli çocuklarda sosyal ilişki problemlerinin ve stereotipik davranışların daha fazla olduğu gösterilmiştir. İşlevsel olmayan rutin davranışlar ve stereotipik davranışlar aynı zamanda uyku zamanı direnci, uyku hijyeni sorunları oluşturabilir (Richdale 2001). OSB olan çocuklarda uyku bozukluğunun bilişsel problemler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Richdale 2001). Şiddetli insomnia tedavisi için melatonin tedavisi alan OSB olan çocuklarda okul performansında düzelmeler gözlenmiştir (Paavonen 2003).

Aile Faktörü

Çocuklar için uyku problemlerinin sadece kendisini etkileyen bir problem olmadığı, tüm aile için stres faktörü olduğu; aile üyelerinin de ya-

şam kalitesini ciddi düzeyde bozan bir durum olduğu bilinmektedir. OSB nedeniyle ciddi düzeyde etkilenen ve zorlanan aile üyeleri, uyku probleminin zorluklarının da eklenmesi ile çok daha fazla etkilenebilir. Bunun dışında çocuklardaki uyku problemlerinin, evlilik ile ilgili anlaşmazlıklar, annenin sağlık problemleri ve ailesel işlevsellikten ciddi düzeyde etkilendiği bilinmelidir (Wiggs 2004). Honkong'da yapılmış 210 OSB olan çocuğun alındığı ve uyku bozukluğu oranının %67.9 olduğu çalışmada ailesel problemlerin uyku probleminin şiddetini yordadığı gösterilmiştir (Doo ve Wing 2006).

Klinik Değerlendirme

Uyku Öyküsü

Uyku açısından değerlendirme yapıldığında, çocuğun sabah uyandığında kendini ne kadar canlı ve neşeli hissettiği uykunun kalitesinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Aynı zamanda gün içindeki dikkat düzeyi, anksiyetesi, depresif belirtileri, agresyonu bu açıdan dikkatli incelenmelidir. Gün içinde uykuyu etkilemesi muhtemel olaylar ve ritüeller değerlendirilmelidir. Uyku öncesi rutinler ve uyku ortamı sorgulanmalıdır. Çünkü OSB olan çocuklar dalgalanmalara ve değişikliklere kolay alışamazlar. Uyku öncesindeki oynadığı oyunlar uyku için gerekli inhibisyonu bozabilir. Uykuya dalma sonrasındaki hisleri uyku anksiyetesi veya huzursuz bacak sendromu için önemlidir. "Bacağımda gıdıklanıyor" veya "böcek yürüyor gibi oluyor" gibi terimler kullanabilirler. Uyku süresi, uykuya dalma süresi, gece kaç kez uyandığı, sabah uyanma saati, gün içindeki şekerleme süreleri ve sayısı sorgulanmalıdır. Uyku hijyeni açısından değerlendirmek önemlidir. Maksiller hipoplazi, retrograti, makroglossi, adenoid, obezite gibi uykuyu bozan patolojiler değerlendirilmelidir. Uyku açısından değerlendirmek için uyku ölçekleri kullanılabilir. Gerekli olduğu takdirde PSG veya aktigrafi uygulanabilir.

Uyku Hijyeni ve Ortam Düzenlemesi

Uyku ortamı ve rutinleri tutarlı olmalı, geceler arası değişikliklere uğramamalıdır. Uygun bir uyku saati seçilmelidir. Çocuğu uykuya yönlendirecek rutinelere yönlendirmeli, televizyon ve bilgisayar oyun süresi mümkün olduğunca azaltılmalı, gece duygusal ve davranışsal uyarılma azaltılmalıdır. Uyku saatinin 3-4 saat öncesinden uykuyu kaçırarak oyun ve aktivitelerden kaçınılmalıdır. OSB olan çocukların bazı ses, görüntü, temas ve davranışlara hassasiyetleri olabileceğinden uyku davranışları, yatak örtüsü ve battaniyesi gibi yatak eşyaları kişiselleştirilmelidir. Özellikle bazı yatak, çarşaf ve örtü tercihleri uyumasına yardımcı olabilmektedir. Koza gibi bir yatak odası yerine daha büyük oda tercih edilmelidir. Uygun pozisyon bulunmalıdır. Uygun sıcaklık, ışık, giysiler seçilmelidir. Şekerlemelere sınır koymak gece uyku devamlılığı açısından işe yarayabilir. Işık terapisi sirkadiyen ritim problemi olanlarda saat ayarlama açısından faydalı olabilir. Yatak sadece uyumak amacıyla kullanılmalıdır. Yatakta TV seyretmek, kitap okumak gibi aktivitelerden kaçınılmalıdır. Uyku ortamı uygun şekilde sağlandıktan sonra uyku saati direnciyle baş edilebilir duruma gelindiğinde, çocuk yatağında sallama ve okşama gibi dışsal uyaranlar olmadan uyutulmalıdır. Uyuması için yatağın yanında 5-10 dk. sessizce beklenebilir. Birlikte uyunmamalıdır. Uyku zamanı ritüeller için 10-15 dk. gibi zaman kısıtlaması yapılmalıdır.

Tedavi

Davranışsal müdahaleler ve çevre düzenlemesi uyku probleminin çözümünde yeterli etkinlik sağlamazsa ilaç tedavisi eklenmelidir. Uykuyu bozan yapıya müdahale edilmelidir. Melatonin, OSB olan çocuklarda uykuyu başlatma ve sürdürmede yüksek oranda etkilidir. Uygulanan melatonin tedavisiyle toplam uyku süresinde artma, uyku başlangıç latensinde kısalma, gece uyanmalarında azalma, uyku uyanıklık rit-

minde düzelme, parasomnia bozukluklarında iyileşme gösterilmiştir (Phillips 2004, Giannotti 2006, Wasdell 2008). Uyku problemleri nedeniyle uygulanan melatonin tedavisiyle OSB olan çocuklarda sosyal ve davranışsal düzelme (Jan 1994), dikkat eksikliği ve hiperaktivite belirtilerinde gerileme, depresif şikayetlerde azalma, karşı gelme, stereotipi ve kompulsif davranışlarda gerileme (Malow 2011), anksiyete düzeyinde gerileme ve sınırlılık düzeyinde azalma bildirilmiştir (Giannotti 2006). Melatoninin verilmiş saati uyuması istenen saatten 30-60 dk. önce olmalıdır. 0.5-15 mg. doz aralığında verilmelidir. Çoğu çalışmada ciddi bir yan etki tariflenmemekle birlikte yorgunluk, baş ağrısı, şiddetli uyku hali, baş dönmesi, ishal yan etkilerini bildiren çalışmalar mevcuttur (Paavonen 2003). İyi tolere edilebilmektedir. Depresyon, anksiyete ve davranım bozuklukları sıklıkla eşlik eden bozukluklar olduğundan risperidon, ketiapin, aripiprazol, olanzapin gibi atipik antipsikotikler ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri tedaviye eklenebilmektedir (Doyle ve McDougale 2012). Düşük doz ketiapin hem uyku hem de agresif davranışlar üzerinde etkili olabilir (Golubchik 2011). Trazodon 12.5-25 mg. dozlarında tedaviye eklenebilir. Doz yükseltildiğinde priapizm açısından dikkatli olunmalıdır. Huzursuz bacak sendromunda gabapentin 50-200 mg. dozlarında ve dopamin agonistleri kullanılmaktadır. Eşlik eden epilepsinin tedavisi de uyku üzerinde olumlu etkiler gösterecektir. İnsomnia tedavisinde kullanılan ilaçlar hızlı kesilirse rebound oluştururlar. Bu nedenle doz azaltılarak kesilmelidirler. Kabus bozukluğu sıklıkla oluyor ve günlük yaşamı etkileyecek düzeyde ise uykunun yapısı ve REM üzerine etkili ilaçlar (diazepam, klonazepam, imipramin gibi) sıklıkla kullanılmaktadır. Uyurgezerlik ve uyku terörü epizotları ağır değilse ilaç kullanımından kaçınılmalıdır. Diazepam 5-20 mg/gün dozlarda hastalığın şiddet ve sıklığını azalttığı bilinmektedir. Ayrıca parasomnia tedavisinde klonazepam ile 1-3 mg. melatonin kombine edilebilir (Thirumalai 2002). Benzodiazepinler, bir

yandan derin uykuyu azaltırken diğer yandan da uyanmaya engel olmaktadır. Kesildiğinde ise tekrarlamaya riski yüksektir. Antidepresanlar ise küçük dozlarda etkilidir. İlaç tedavisinden normal gelişimi olanlara göre OSB olanlarda başarı oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (Polimeni 2005).

Sonuç olarak; OSB olan çocuk ve ergenlerin büyük bir kısmında uyku problemleri görülmektedir. OSB olan çocuk/ergen ve ailesi için yaşam kalitesini etkileyen çok önemli bir faktördür. Tedavi planlanırken etiyolojiye yönelik tedavi düşünülmeli, etiyolojinin karmaşık, multifaktoriyel olduğu akıldan çıkarılmamalıdır.

KAYNAKLAR

Allik H, Larsson JO, Smedje H (2006) Sleep patterns of school-age children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Autism Dev Disord* 36:585-595.

Berger RH, Miller AL, Seifer R ve ark. (2012) Acutesleep restriction effects on emotion responses in 30- to 36-month-old children. *J Sleep Res* 21:235-246.

Bilgiç A, Uslu R, Özalp Kartal O (2011) Yaygın Gelişimsel Bozukluk ve Gelişim Geriliği olan Küçük Çocukların Tanı Sınıflaması: 0-3 Yenilenmiş Basım Temelinde Karşılaştırılması. *Nöropsikiyatri Arşivi* 48:189-194.

Bourgeron T (2007) The possible interplay of synaptic and clock genes in autism spectrum disorders. *Cold Spring Harbor Symp Quart Biol* 72:645-654.

Bruni O, Ferri R, Novelli L ve ark. (2009) Sleep spindle activity is correlated with reading abilities in developmental dyslexia. *Sleep* 32:1333-1340.

Cortesi F, Giannotti F, Ivanenko A ve ark. (2010) Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep Med* 11:659-664.

DeVincent CJ, Gadow KD, Delosh D ve ark. (2007) Sleep disturbance and its relation to DSM-IV psychiatric symptoms in preschool-age children with pervasive developmental disorder and community controls. *J Child Neurol* 22:161-169.

- Doo S, Wing YK (2006) Sleep problems of children with pervasive developmental disorders: Correlation with parental stress. *Dev Med Child Neurol* 48:650-655.
- Doyle CA, McDougle CJ (2012) Pharmacotherapy to control behavioral symptoms in children with autism. *Expert Opin Pharmacother* 13:1615-1629.
- Ebisawa T (2007) Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: human sleep disorders and clock genes. *J Pharm Sci* 103:150-154.
- Elia M, Ferri R, Musumeci SA ve ark. (2000) Sleep in subjects with autistic disorders: a neurophysiological and psychological study. *Brain Dev* 22:88-92.
- 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* 36:741-752.
- 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* 38:1888-1897.
- Goldman SE, McGrew S, Johnson KP ve ark. (2011) Sleep is associated with problem behaviors in children and adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Res Autism Spectr Disord* 5:1223-1229.
- Goldman SE, Richdale AL, Clemons T ve ark. (2012) Parental sleep concerns in autism spectrum disorders: Variations from childhood to adolescence. *J Autism Dev Disord* 42:531-538.
- Golubchik P, Sever J, Weizman A (2011) Low-dose quetiapine for adolescents with autistic spectrum disorder and aggressive behavior: Open-label trial. *Clin Neuropharmacol* 34:216-219.
- Goodlin-Jones BL, Sitnick SL, Tang K ve ark. (2008) The children's sleep habits questionnaire in toddlers and pre-school children. *J Dev Behav Pediatr* 29:82-88.
- Hering E, Epstein R, Elroy S ve ark. (1999). Sleep patterns in autistic children. *J Autism Dev Disord* 29:143-147.
- Honovich RD, Goodlin-Jones BL, Burnham M ve ark. (2002) Sleep patterns of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 32:553-561.
- Horne JA (1993) Human sleep, sleep loss and behaviour. Implications for the prefrontal cortex and psychiatric disorder. *Br J Psychiatry* 162:413-419.
- Inanuma K (1984) Sleep-wake patterns in autistic children. *Jpn J Child Adolesc Psychiatr* 25:205-217.
- Jan JE, Espezel H, Appleton RE (1994) The treatment of sleep disorders with melatonin. *Dev Med Child Neurol* 36:97-107.
- Kamphuis J, Meerlo P, Koolhaas J ve ark. (2012) Poor sleep as a potential causal factor in aggression and violence. *Sleep Med* 13:327-334
- Kotagal S, Broomall E (2012) Sleep in children with autism spectrum disorder. *Pediatr Neurol* 47:242-251.
- Krakowiak P, Goodlin-Jones B, Hertz-Picciotto I ve ark. (2008) Sleep problems in autism spectrum disorders, developmental delays and typical development: a population-based study. *J Sleep Res* 17:197-206.
- Kulman G, Lissoni P, Rovelli F ve ark. (2000) Evidence of pineal endocrine hypofunction in autistic children. *Neuroendocrinol Lett* 20:31-34.
- Kwon I, Choe HK, Son GH ve ark. (2011) Mammalian molecular clocks. *Exp Neurobiol* 20:18-28.
- Levitt P, Eagleson KL, Powell EM (2004) Regulation of neocortical interneuron development and the implications for neurodevelopmental disorders. *Trends Neurosci* 27:400-406.
- Levy SE, Mandell DS, Schultz RT (2009) Autism. *Lancet* 374:1627-1638.
- Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S ve ark. (2006) Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interonset development and rates of disorders. *J Autism Dev Dis* 36:849-861.
- Limoges E, Mottron L, Bolduc C ve ark. (2005) Atyp-

TÜRKOĞLU

- cal sleep architecture and the autism phenotype. *Brain* 128:1049-1061.
- Liu X, Hubbard JA, Fabes RA, Adam JB (2006). Sleep disturbances and correlates of children with autism spectrum disorders. *Child Psychiatry Hum Dev* 37:179-191.
- Lopez J, Hoffmann R, Armitage R (2010) Reduced sleep spindle activity in early-onset and elevated risk for depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49:934-943.
- Maes JH, Eling PA, Wezenberg E ve ark. (2011) Attentional set shifting in autism spectrum disorder: Differentiating between the role of perseveration, learned irrelevance, and novelty processing. *J Clin Exp Neuropsychol* 33:210-217.
- Malow BA (2004) Sleep disorders, epilepsy, and autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 10:122-125.
- Malow BA, Marzec ML, McGrew SG ve ark. (2006) Characterizing sleep in children with autism spectrum disorders: A multidimensional approach. *Sleep* 29:1563-1571.
- Malow BA, McGrew SG, Harvey M ve ark. (2006) Impact of treating sleep apnea in a child with autism spectrum disorder. *Pediatr Neurol* 34:325-328.
- Malow BA, McGrew S (2006) Sleep and autism spectrum disorders. In: Tuchman R, Rapin I, editors. *Autism: A Neurological Disorders of Early Brain Development*. London: Mac Keith Press; p.188-201.
- Malow BA, Adkins K, McGrew S ve ark. (2012) Melatonin for sleep in children with autism: A controlled trial examining dose, tolerability and outcomes. *J Autism Dev Disord* 42:1729-1737.
- Marcus CL (2004) Pediatric sleep medicine comes into its own. *Pediatrics* 113:1393-1394.
- Marshall L, Helgadottir H, Molle M ve ark. (2006) Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature* 444:610-613.
- Mayes SD, Calhoun SL (2009) Variables related to sleep problems in children with autism. *Res Autism Spectr Disord* 3:931-941.
- Mayes SD, Calhoun SL, Bixler EO, Vgontzas AN (2009) Sleep problems in children with autism, ADHD, anxiety, depression, acquired brain injury, and typical development. *Sleep Medicine Clinics* 4:19-25.
- McCauley JL, Olson LM, Delahanty R ve ark. (2004) A linkage disequilibrium map of the 1-Mb 15q12 GABAA receptor subunit cluster and association to autism. *Am J Med Genet* 131:51-59.
- Melke J, Botros HG, Chaste P ve ark. (2008) Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry* 13:90-98.
- Miano S, Bruni O, Elia M ve ark. (2007) Sleep in children with autistic spectrum disorder: A questionnaire and polysomnographic study. *Sleep Med* 9:64-70.
- Mikoteit T, Brand S, Beck J (2013) Visually detected NREM Stage 2 sleep spindles in kindergarten children are associated with current and future emotional and behavioural characteristics. *J Sleep Res* 22:129-136.
- Muzur A, Pace-Schott EF, Hobson JA, (2002) The prefrontal cortex in sleep. *Trends Cogn Sci* 6:475-481.
- Paavonen EJ, Nieminen-von Wendt T, Vanhala R ve ark. (2003) Effectiveness of melatonin in the treatment of sleep disturbances in children with Asperger disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13:83-95.
- Paavonen EJ, Vehkalahti K, Vanhala R ve ark. (2008) Sleep in children with Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord* 38:41-51.
- Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW ve ark. (2007) Role of the melatonin system in the control of sleep. *CNS Drugs* 21:995-1018.
- Patzold LM, Richdale AL, Tonge BJ (1998) An investigation into sleep characteristics of children with autism and Asperger's disorder. *J Paediatr Child Health* 34:528-533.
- Phillips L, Appleton RE (2004) Systematic review of melatonin treatment in children with neurodevelopmental disabilities and sleep impairment. *Dev Med Child Neurol* 46:771-775.

- Plante DT, Jensen JE, Schoerning L ve ark. (2012) Reduced gamma-aminobutyric acid in occipital and anterior cingulate cortices in primary insomnia: A link to major depressive disorder? *Neuropsychopharmacology* 37:1548-1557.
- 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* 49:260-268.
- Pullen SJ, Wall CA, Angstman ER ve ark. (2011) Psychiatric comorbidity in children and adolescents with restless legs syndrome: A retrospective study. *J Clin Sleep Med* 7:587-696.
- Reading R (2012) Melatonin in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Child Care Health Dev* 38:301-302.
- Richdale A (1999) Sleep problems in autism: prevalence, cause and intervention. *Dev Med Child Neurol* 41:60-66
- Richdale AL (2001) Sleep disorders in autism and Asperger's syndrome. In: Stores G, Wiggs L, editors. *Sleep Disturbances In Disorders Of Development: Its Significance and Management*. London: MacKeith Press; p.181-191.
- Richdale AL, Schreck KA (2009) Sleep problems in autism spectrum disorders: Prevalence, nature, and possible biopsychosocial aetiologies. *Sleep Med Rev* 13:403-411.
- Ritvo ER, Ritvo R, Yuwiler A ve ark. (1993) Elevated daytime melatonin concentrations in autism: a pilot study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2:75-78.
- Sadeh A, Pergamin L, Bar-Haim Y (2006) Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev* 10:381-398.
- Schreck KA, Mulick JA, Smith AF (2004) Sleep problems as possible predictors of intensified symptoms of autism. *Res Dev Disabil* 25:57-66.
- 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* 4:4-15.
- Sgado P, Dunleavy M, Genovesi S ve ark. (2011) The role of GABAergic system in neurodevelopmental disorders: A focus on autism and epilepsy. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 3:223-235.
- Strang J, Kenworthy L, Daniolos P ve ark. (2012) Depression and anxiety symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorders without intellectual disability. *Res Autism Spectr Disord* 6:406-412.
- Tani P, Lindberg N, Nieminen-von Wendt T, von Wendt L ve ark. (2003) Insomnia is a frequent finding in adults with Asperger syndrome. *BMC Psychiatry* 16:3:12.
- Tani P, Lindberg N, Joukamaa M ve ark. (2004) Sleep in young adults with Asperger's syndrome. *Neuropsychobiology* 50:147-152.
- Thirumalai SS, Shubin RA, Robinson R (2002) Rapid eye movement sleep behavior disorder in children with autism. *J Child Neurol* 17:173-178.
- Tordjman S, Anderson GM, Pichard N ve ark. (2005) Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Biol Psychiatry* 57:134-138.
- Touchette E, Petit D, Seguin JR ve ark. (2007) Associations between sleep duration patterns and behavioral/cognitive functioning at school entry. *Sleep* 30:1213-1219.
- Tsai FJ, Chiang HL, Lee CM ve ark. (2012) Sleep problems in children with autism, attention-deficit hyperactivity disorder, and epilepsy. *Res Autism Spectr Disord* 6:413-421.
- van Steensel F, Bo'gels M, Perrin S (2011) Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: A meta-analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev* 14:302-317.
- Volkmar FR, Pauls D (2003) Autism. *Lancet* 362:1133-1141
- Vriend JL, Corkum PV, Moon EC ve ark. (2011) Behavioral interventions for sleep problems in children with autism spectrum disorders: Current findings and future directions. *J Pediatr Psychol* 36:1017-1029.
- Wang G, Grone B, Colas D ve ark. (2011) Synaptic plas-

TÜRKOĞLU

ticity in sleep: Learning, homeostasis and disease. Trends Neurosci 34:452-463.

Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM ve ark. (2008) A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. J Pineal Res 44:57-64.

Wiggs L, Stores G (2004) Sleep patterns and sleep disorders in children with autistic spectrum disorders: insights using parent report and actigraphy. Dev Med Child Neurol 46:372-380.

Williams PG, Sears LL, Allard A (2004) Sleep problems in children with autism. J Sleep Res 13:265-268.