

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI
VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANISI ALAN ÇOCUK VE
ERGENLERDE 6-HİDROKSİ MELATONİN SÜLFAT DÜZEYLERİ, UYKU
SORUNLARI VE KRONOTİP ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÖMER FARUK ÖZDEN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2024

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI
VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANISI ALAN ÇOCUK VE
ERGENLERDE 6-HİDROKSİ MELATONİN SÜLFAT DÜZEYLERİ, UYKU
SORUNLARI VE KRONOTİP ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÖMER FARUK ÖZDEN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. NECATİ UZUN

KONYA, 2024

TEŞEKKÜR

Tez sürecimde danışman hocam olmasından öte bir rehber olarak bana yol gösteren, mesleğimizin bilimsel yönü kadar sanat yönünü de bana öğreten, sadece klinik konularında değil, sosyal hayatla ilgili zor anlarımda da her zaman yanımda olan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Necati Uzun'a,

Mesleki gelişimimde önemli rol oynayan, eğitim hayatım boyunca değerli bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ömer Faruk Akça'ya,

Eğitimimde değerli bilgilerini, tecrübelerini benimle paylaşan saygıdeğer hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Fatma Coşkun'a, Dr. Öğr. Üyesi Hurşit Ferahkaya'ya,

Eğitimimde kısa süre çalışma fırsatı bulduğum, bu kısa sürede yine bilgilerini ve tecrübelerini paylaşmayı eksik etmeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ayhan Bilgiç'e ve Doç. Dr. Semih Erden'e,

Rotasyonlarım süresince bana çok değerli katkıları olan Prof. Dr. Nazmiye Kaya'ya, Prof. Dr. Mehmet Ak'a, Prof. Dr. Mine Şahingöz'e, Prof. Dr. Adem Aydın'a, Doç. Dr. Şakir Gıca'ya,

Tezimin Biyokimyasal analiz sürecinde bilgi birikimi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve birlikte çalışmaktan mutlu olduğum saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Kılınç'a,

Kendileri tedavi arayışı içerisindeyken çalışmamıza katılmayı kabul eden, bilime katkı sağlamamıza yardım eden kıymetli hastalarım ve ailelerine,

Bugünlere gelmemin başmimarları, sevgi ve desteklerini hiç eksik etmeyen biricik annem Güler Özden'e ve biricik babam Mehmet Fehmi Özden'e,

Her zaman yanımda olan, desteklerini hiç esirgemeyen, bana kardeşliğin ne olduğunu öğreten sevgili ablalarım Gül Nihal ve Arzu Zuhâl'e,

Bu tez, uzun ve yorucu bir sürecin ürünü olarak ortaya çıkarken, yanımda her daim desteğini esirgemeyen, mesleki bilgi birikimi ve anlayışıyla bana yol gösterdiği gibi, sabrıyla ve sevgisiyle her an yanımda olan, zorlu anlarımda bana güç veren güç kaynağım, bu çalışmayı tamamlamamda en büyük motivasyon kaynağım, güleryüzü ve enerjisi hiç solmayan biricik eşim ve meslektaşım Dr. Sena Özden'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ekim, 2024

Dr. Ömer Faruk ÖZDEN

ÖZET

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANISI ALAN ÇOCUK VE ERGENLERDE 6-HİDROKSİ MELATONİN SÜLFAT DÜZEYLERİ, UYKU SORUNLARI VE KRONOTİP ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ÖMER FARUK ÖZDEN, UZMANLIK TEZİ, KONYA 2024

Amaç: Bu çalışma, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tanısı almış çocuk ve ergenlerde 24 saatlik idrarda total 6-Hidroksi Melatonin Sülfat (6-OH MS) düzeylerini, kronotip özelliklerini ve uyku sorunlarını tespit edip, DEHB'nin patofizyolojisinde melatonin düzeylerinin rolünü ve uyku üzerine olan etkilerini incelemeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Araştırmaya 90 DEHB'li çocuk ve ergen ile 60 kontrol grubunu oluşturan çocuk ve ergen dahil edildi. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) kullanılarak yapılacak psikiyatrik muayeneyi takiben klinisyen tarafından katılımcı ile ilgili sosyodemografik veri formu dolduruldu. Tüm katılımcıların ebeveynleri Atilla Turgay Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (T-DSM-IV-Ö), Çocukluk Dönemi Kronotip Anketi ve Çocuklar İçin Uyku Bozukluğu Ölçeği (ÇUBÖ) doldurdu. 6-OH MS düzeylerinin tespiti için tüm katılımcılardan 24 saatlik idrar toplanıp bu örneklerde 6-OH MS düzeyleri Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: 24 saatlik idrarda 6-OH MS düzeyleri DEHB grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. 24 saatlik idrarda 6-OH MS düzeyi ile T-DSM-IV-Ö, ÇUBÖ ve Çocukluk Dönemi Kronotip Anketi puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. DEHB grubunda ÇUBÖ toplam puanı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. DEHB grubunda akşamcıl tip kronotip daha baskın olarak saptandı.

Sonuç: Çalışmamız 6-OH MS düzeylerinin DEHB grubunda daha düşük olduğunu ortaya koyarak, melatonin metabolizmasının DEHB'nin fizyopatolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak melatonin metabolizmasının ADHD üzerindeki etkilerini anlamak için ileri araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: 6-hidroksi melatonin sülfat, DEHB, kronotip, uyku bozuklukları

ABSTRACT

EVALUATION OF 6-HYDROXY MELATONIN SULFATE LEVELS, SLEEP PROBLEMS, AND CHRONOTYPE CHARACTERISTICS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS DIAGNOSED WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

ÖMER FARUK ÖZDEN, DISSERTATION, KONYA 2024

Aim: This study aims to determine 24-hour urine total 6-Hydroxy Melatonin Sulfate (6-OH MS) levels, chronotype characteristics, and sleep problems in children and adolescents diagnosed with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Also, it seeks to investigate the role of melatonin levels in the pathophysiology of ADHD and their effects on sleep.

Methods: The study included 90 children and adolescents with ADHD and 60 in a control group. Following psychiatric evaluation using the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children--Present and Lifetime Version--Turkish Version (K-SADS-PL-T), sociodemographic data forms were completed by the clinicians. The parents of all participants completed the Atilla Turgay DSM-IV-Based Screening Scale for Disruptive Behavior Disorders in Children and Adolescents (T-DSM-IV-S), the Children 's Chronotype Questionnaire (CCTQ), and the Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). To measure 6-OH MS levels, 24-hour urine samples were collected from all participants, and 6-OH MS levels were analyzed using the Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) method.

Results: The 24-hour urine 6-OH MS levels were significantly lower in the ADHD group compared to the control group. No statistically significant relationship was found between 24-hour urine 6-OH MS levels and the scores on the T-DSM-IV-S, SDSC, or CCTQ. The total SDSC score was significantly higher in the ADHD group compared to the control group. Evening chronotype was more prevalent in the ADHD group

Conclusion: This study demonstrates that 6-OH MS levels are lower in individuals with ADHD, suggesting that melatonin metabolism may play a role in the pathophysiology of the disorder. However, further research is needed to understand the effects of melatonin metabolism on ADHD.

Keywords: 6-hydroxy melatonin sulfate, ADHD, chronotype, sleep disorders

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu(DEHB)	4
2.1.1. DEHB Tanım ve Tarihçe	4
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Etiyoloji	6
2.1.3.1. Genetik Etkenler	6
2.1.3.2. Nöroanatomik ve Nörobiyolojik Faktörler	8
2.1.3.3. Nöropsikolojik Faktörler	9
2.1.3.4. Çevresel Faktörler	10
2.1.4. DSM-5 Tanı Kriterlerine Göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (Köroğlu, E., 2013)	11
2.1.5. DEHB’de Ayırıcı Tanı ve Komorbidite	13
2.1.6. DEHB’de Tedavi	14
2.1.6.1. Farmakolojik Tedaviler	14
2.1.6.2. Nonfarmakolojik Tedaviler	17
2.1.7. Prognoz	18
2.2. Uyku	19
2.2.1. Uykunun Tanımı ve Tarihçesi	19
2.2.2. Uykunun Dönemleri	20
2.2.2.1. NREM Uyku	20
2.2.2.2. REM Uyku	21
2.2.3. Uykunun Nörobiyolojisi	21

2.2.4. Uyku Bozuklukları	23
2.2.4.1. İnsomnia	23
2.2.4.2. Narkolepsi	23
2.2.4.3. Solunum ile İlişkili Uyku Bozuklukları	24
2.2.4.4. Sirkadiyen Ritimle İlişkili Uyku ve Uyanıklık Bozuklukları	25
2.2.4.5. Parasomniler	26
2.2.4.6. Huzursuz Bacaklar Sendromu	27
2.2.5. DEHB’li Çocuklarda Uyku Bozuklukları	28
2.3. Kronotip	29
2.3.1. Kronotip Tanımı	29
2.3.2. Kronotip Türleri	30
2.3.3. Kronotip Ölçümü	31
2.3.4. Kronotip ve DEHB	32
2.4. Melatonin	33
2.4.1. Melatonin Genel Bilgiler	33
2.4.2. Melatonin İşlevleri	36
2.4.3. Melatonin’in Ruhsal Bozukluklarla İlişkisi	37
2.4.4. Melatonin ve DEHB	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Araştırmanın Örnekleme	40
3.1.1. DEHB Grubu	40
3.1.2. Kontrol Grubu	41
3.2. Yöntem	41
3.3. Veri Toplama ve Ölçüm Araçları	42
3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu	42
3.3.2. Atilla Turgay Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği	42
3.3.3. Çocukluk Dönemi Kronotip Anketi	43
3.3.4. Çocuklar İçin Uyku Bozukluğu Ölçeği	43
3.4. İdrar Örneklerinin Toplanması ve Analizi	44
3.5. İdrar Melatonin Sulfate Düzeyinin Ölçümü	44

3.6. İstatiksel Analiz	44
4. BULGULAR	46
4.1. Çocuklara ait Demografik Veriler	46
4.1.1. Yaş	46
4.1.2. Cinsiyet	46
4.1.3. Antropometrik Ölçümler	47
4.1.4. Eğitim Düzeyleri ve Okul Başarısı	48
4.2. Ailelere ait Sosyodemografik Veriler	49
4.3. DEHB Grubunun Klinik Özellikleri	53
4.4. Ölçeklerden Elde Edilen Verilerin Karşılaştırılması	53
4.4.1. Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği Verilerinin Değerlendirilmesi	53
4.4.2. Çocuklar İçin Uyku Bozuklukları Ölçeği Verilerinin Değerlendirilmesi	55
4.4.3. Çocukluk Dönemi Kronotip Anketi Verilerinin Değerlendirilmesi	57
4.6. DEHB ve Kontrol Gruplarında 24 Saatlik İdrar Volümlerinin Karşılaştırılması	59
4.6. 24 Saatlik İdrarda 6-OH Melatonin Sülfat Düzeylerinin Değerlendirilmesi	59
4.7. 6-OH Melatonin Sülfat Düzeyleri ve Ölçekler Arasındaki Korelasyon	60
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇLAR	81
7.KAYNAKLAR	83

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Kontrol ve DEHB Gruplarının Yaş Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 2. Kontrol ve DEHB Gruplarının Cinsiyet Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 3. Kontrol ve DEHB Gruplarının Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4. Kontrol ve DEHB Gruplarının Eğitim Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 5. Kontrol ve DEHB Gruplarının Okul Başarılarının Karşılaştırılması

Tablo 6. Kontrol ve DEHB Grupların Ailelerinin Psikiyatrik Hastalık Öyküsünün Karşılaştırılması

Tablo 7. Kontrol ve DEHB Grupların Ailelerinin Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması

Tablo 8. DEHB ve Kontrol Gruplarında T-DSM-IV-Ö Ebeveyn Puanlarının Karşılaştırılması

Tablo 9. DEHB ve Kontrol Gruplarında Çocuklar İçin Uyku Bozuklukları Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Tablo 10. DEHB ve Kontrol Gruplarında Çocukluk Dönemi Kronotip Anket Puanlarının Karşılaştırılması

Tablo 11. DEHB ve Kontrol Gruplarında Kronotip Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 12. DEHB ve Kontrol Gruplarında 24 Saatlik İdrar Volümlerinin Karşılaştırılması

Tablo 13. DEHB ve Kontrol Gruplarında 24 Saatlik İdrarda 6-OH Melatonin Sülfat Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 14. 6-OH Melatonin Sülfat Düzeyleri ve T-DSM-IV-Ö Arasındaki Korelasyon Analizi

Tablo 15. 6-OH Melatonin Sülfat Düzeyleri, ÇUBÖ ve Kronotip Anketi Arasındaki Korelasyon Analizi

Tablo 16. 6-OH Melatonin Sülfat Düzeyleri ve Ölçekler Arasındaki Korelasyon Analizi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. DEHB Grubunun Klinik Özellikleri

KISALTMALAR

6-OH MS: 6-Hidroksi Melatonin Sülfat

ADRA2A: alfa-2A Adrenerjik Reseptör Geni

ASPS: İleri Uyku Fazı Sendromu

AUB: Aşırı Uykululuk Bozuklukları

BDT: Bilişsel Davranışçı Terapi

BiPAP: Bilevel Pozitif Hava Yolu Basıncı

CPAP: Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı

CSA: Santral Uyku Apnesi

ÇDKA: Çocukluk Dönemi Kronotip Anketi

ÇDŞG-ŞY-T: Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması

ÇUBÖ: Çocuklar İçin Uyku Bozukluğu Ölçeği

DAT1: Dopamin Taşıyıcı Geni

DB: Davranım Bozukluğu

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DRD4: Dopamin D4 Reseptör Geni

DSM-II: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 2th ed.

DSM-III: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3th ed.

DSM-III-R: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3th ed., revision

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed.

DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed., text revision

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders 5th ed.

DSPS: Gecikmiş Uyku Fazı Sendromu

EEG: Elektroensefalogram

GWAS: Genom-Düzeyinde Birliktelik Çalışmaları

HBS: Huzursuz Bacaklar Sendromu

KOKGB: Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu

MCTQ: Munich Chronotype Questionnaire

MEQ: Morningness-Eveningness Questionnaire

NAT: Serotonin-N-asetil transferaz

NET: Noradrenalin Taşıyıcı Gen

NREM: Non-Rapid Eye Movement

OSA: Obstrüktif Uyku Apnesi

RBD: REM Uyku Davranış Bozukluğu

REM: Rapid Eye Movement

SCN: Suprakiazmatik Çekirdek

SLC6A4: Serotonin Taşıyıcı Geni

SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmi

T-DSM-IV-Ö: Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği

UAT: Uykuda Aşırı Terleme

UBSS: Uyku Başlatma ve Sürdürme Sorunları

URB: Uyanıklık Reaksiyonları Bozukluğu

USB: Uykuda Solunum Bozuklukları

UUGB: Uyku Uyanıklık Geçiş Bozukluğu

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

VLPO: Ventrolateral Preoptik Nükleus

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), dikkat eksikliği, dürtüsellik ve hiperaktivite ile karakterizedir ve dünya genelinde görülen en yaygın görülen nörogelişimsel bozukluklardan biridir. Çocukluk ve ergenlik döneminde %5.29 ile %12.39 arasında yaygınlık oranına sahiptir (Ercan vd., 2019; G. Polanczyk vd., 2007). DEHB etiyojisi net olarak anlaşılammakla beraber nörobiyolojik, genetik ve çevresel faktörlerin bir arada etiyojide rol aldığı varsayılmaktadır.

DEHB'nin temel belirtilerinden olan dikkat eksikliği, dürtüsellik ve motor hiperaktivite uykusuzluktan sonra ortaya çıkan belirtilere oldukça benzemektedir. İyi uyku, daha iyi işlevselliğe ve bilişsel fonksiyonlarda iyileşmeye katkıda bulunurken uyku eksikliği; konsantrasyon bozulması, duygusal dengesizlik, dürtüsel davranış gibi sorunlara neden olabilir. Uyku sorunları, çocukların yaklaşık olarak %20-40'ını etkiler. Bu sorun, özellikle nörogelişimsel hastalıkları olan çocuklar arasında daha belirgindir. Pediatri pratiğinde, uyku bozuklukları ile en sık ilişkilendirilen üç grup bozukluğun arasında DEHB, otizm ve anksiyete bozuklukları yer almaktadır (Rzepka-Migut & Paprocka, 2020). Bir çalışmada DEHB tanısı olan hastaların %25-50'sinde eşlik eden uyku bozuklukları olduğu bildirilmiştir (Meltzer & Mindell, 2006). Ancak literatüre bakıldığında DEHB ve uyku bozuklukları eş tanısının %70'e yakın oranlarda olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır(Cohen-Zion & Ancoli-Israel, 2004). Uykuya başlama ve devam etme sorunları, sabahları uyanamama, gündüz uyku hali gibi sorunlar DEHB olan çocuklarda sağlıklı çocuklara göre daha sık görülmektedir(Konofal vd., 2010). Ayrıca DEHB tanısı olan çocuklarda uyku kısıtlamasının, dikkati subklinik düzeylerden klinik düzeylere kadar kötüleştiği gösterilmiştir (Gruber vd., 2011).

Kronotip, bir bireyin biyolojik saati veya içsel saatine göre hangi zaman dilimlerinde daha aktif veya uyanık olduğunu ve hangi zaman dilimlerinde daha uykulu veya pasif olduğunu belirleyen terimdir. Kronotip, kişinin doğal uyku-uyanıklık döngüsünü ifade eder. Bir kişi sabahçıl kronotipe sahipse, sabahları daha erken uyanık olma ve akşamları daha erken uyuma eğilimindedir. Öte yandan, akşamcıl kronotipe sahip bir kişi, sabahları daha geç uyanır ve akşamları daha geç uyur. Hem genetik varyasyonlar hem de aydınlık karanlık ritmi gibi çevresel etkiler, belirli bir popülasyonda kronotiplerin dağılımına katkıda bulunur. Özellikle akşam kronotipleri olan çocuklar, sosyal zaman ile içsel biyolojik zaman arasında “sosyal jetlag” olarak

adlandırılan bir tutarsızlık yaşarlar. Kronotipin davranışsal ve duygusal problemlerle güçlü ilişkisi göz önüne alındığında, çocuk psikiyatrisinde özellikle önemli bir konu olarak değerlendirilmelidir. DEHB'li bireylerde uyku problemlerinin yüksek komorbiditesi göz önüne alındığında, sirkadiyen uyumsuzluk DEHB semptomlarının ilerlemesinde rol oynayabilir. Literatürde DEHB ile akşamcıl kronotip ilişkisi ile ilgili tutarlı bulgular mevcuttur. DEHB tanısı olan 26 çocuk ve 49 çocuktan oluşan kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada DEHB tanısı olan çocukların, kontrol grubundaki çocuklara kıyasla daha güçlü bir akşamcıl kronotip özellikleri gösterdiği bildirilmiştir (Gruber vd., 2012).

Sirkadiyen ritim, organizmaların gece gündüz döngüsünden dolayı değişen çevresel koşullara uyum sağlamasını sağlar. Sirkadiyen ritmin ana düzenleyicisi melatonindir. Melatonin, başlıca olarak pineal bezden salgılanan bir hormondur ve üretimi ışık tarafından baskılanır. Pineal melatonin salınımının sirkadiyen ritmi, suprakiazmatik çekirdek (SCN) tarafından kontrol edilir. Melatonin, yüksek lipit ve su çözünürlüğü sayesinde hücre zarından kolayca geçebilir. Melatonin pineal bezde depolanmadığı için plazma hormon profili pineal bez aktivitesini doğru bir şekilde yansıtır. Kan dolaşımındaki melatonin başlıca karaciğerde metabolize olur ardından idrarda sülfat ve daha az ölçüde glukuronid konjugeleri olarak atılır. İdrar 6-sulfatoksimelatonin atılımı, plazma melatonin profiline paralel bir seyir izler. Bu nedenle idrar 6-sulfatoksimelatonin konsantrasyonları, melatonin salınımının uygun bir belirteci olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Claustrat vd., 2005).

Melatonin ve metabolitlerinin düzeylerinin duygudurum bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk, şizofreni, otizm gibi birçok psikiyatrik hastalıkta araştırılmıştır. Ancak, DEHB'deki rolü net olarak ortaya koyulamamıştır. DEHB'de görülen uyku problemlerinin etiyolojisi hakkında uykunun açık DEHB semptomlarına neden olma rolünden, ortak bir genetik veya nörofonksiyonel örtüşmeye kadar çeşitli hipotezler öne sürülmüştür (Bijlenga vd., 2019). Ayrıca, DEHB hastalarının büyük çoğunluğunda eşlik eden davranım bozuklukluğu, depresif belirtiler veya uyku bozuklukları olduğu gözönüne alındığında bu durumlar arasında melatonin sistemindeki değişikliklere bağlı biyolojik ritimlerin düzensizliği ile ilgili hipotetik bir bağlantı olabileceği düşünülmüştür (Lanfumeey vd., 2013).

DEHB tanısı olan çocukların kontrol grubuna göre sabah melatonin seviyelerinin daha yüksek olduğunu, metilfenidat uygulamasından sonra bu seviyelerin kaybolduğunu bildiren bir

Çalışma mevcuttur. Yazarlar serotonin ve melatonin'in, uzun süreli salımlı metilfenidat tedavisi sırasında gözlenen klinik iyileşmenin temelinde yatan nöroendokrin mekanizmalara katıldığını ne sürmüştür (Molina-Carballo vd., 2013). Yapılan başka bir çalışmada DEHB alt tiplerinde melatonin seviyeleri karşılaştırılmıştır ve hiperaktif-dürtüsel alt grupta daha yüksek melatonin seviyesi, dikkatsiz alt grupta ise daha düşük melatonin seviyesi olduğu bildirilmiştir (Cubero-Milln vd., 2014).

Çalışmamızda 7-17 yaş DEHB tanısı olan çocuklar ile kontrol grubunun 24 saatlik idrarda total 6-Hidroksi Melatonin Sülfat (6-OH MS) düzeyleri, kronotip özellikleri ve uyku sorunlarının karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu(DEHB)

2.1.1. DEHB Tanım ve Tarihçe

DEHB nörogelişimsel bir bozukluktur ve en yaygın görülen bozukluklardan biridir (G. V. Polanczyk vd., 2015). DEHB dikkatsizlik, dürtüsellik ve hiperaktivite belirtileri ile karakterizedir (Coogan & McGowan, 2017). Genellikle yetişkinlik dönemine kadar devam edebilir (Sibley vd., 2017). Hiperaktivite/dürtüsellğin daha belirgin semptomları yaşamın erken dönemlerinde azalma eğiliminde olup, dikkatsizlik belirtisi daha örtük olarak devam etme eğilimindedir (Biederman vd., 1996).

DEHB yaygınlık oranı %5.29 ile %12.39 arasında tahmin edilmekte olup, farklı çalışmalar arasında önemli farklılıklar bulunmakta, genellikle erkeklerde kızlara oranla daha yüksek yaygınlık oranları gözlemlenmektedir (Ercan vd., 2019; G. Polanczyk vd., 2007; G. Polanczyk & Jensen, 2008). Çocuklarda en sık görülen psikiyatrik bozukluklardan biri olan DEHB tedavi edilmediği takdirde ruhsal, sosyal gelişimi ve eğitim hayatını olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

DEHB ilk olarak, 1902 yılında George Still tarafından aşırı hareketli, yoğunlaşma ve öğrenme güçlükleri olan ve davranım sorunları gösteren çocuklarda “ahlaki kontrolün ileri düzeyde yetersizliği” olarak tanımlanmıştır. Birinci Dünya Savaşı’nda ortaya çıkan viral ensefalit salgınından sonra belirtilerin salgının davranışsal bir sonucu olduğu düşünülmüştür. Aşırı hareketlilik, dürtüsellik, tekrarlayıcı hareketler (perseverasyon) ve bilişsel yetersizlikleri olan çocukların bu durumu 1947 yılında “minimal beyin zedelenmesi sendromu” olarak adlandırılmıştır. Zamanla belirlenmiş nörolojik bozukluğu bulunmayan bu durum için “minimal beyin disfonksiyonu” tanımı kullanılmıştır. Bozukluk ilk olarak 1968 yılında DSM-II’de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) “hiperkinetik sendrom” olarak tanımlanmıştır. DSM-III’de “dikkat eksikliği bozukluğu” terimi kullanılmış ve bozukluk hiperaktivitesi olan ve olmayan diye iki gruba ayrılmıştır. 1987’de DSM-III-R’de “dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu” terimi kullanılmaya başlanmıştır. DEHB DSM-IV’de ve “dikkat eksikliği ve yıkıcı davranış bozuklukları” genel başlığı altında verilmiştir. DSM-IV-

TR'ye göre DEHB'nin, dikkat eksikliğinin belirgin olduğu tip, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik beliren olduğu tip ve karma tip olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır.

Son yıllarda DEHB teşhisi önemli ölçüde artmıştır (Getahun vd., 2013). DEHB semptomları akademik performans, yaşam kalitesi, sosyal ilişkiler ve aile ilişkileri üzerinde olumsuz bir etki yaratır (Barkley vd., 2006; Harpin, 2005; Polderman vd., 2010). Ayrıca, DEHB, çocukluk ve ergenlik dönemlerinde bipolar bozukluk, karşıt olma bozukluğu, davranışsal ve madde kullanım bozuklukları ile yeme bozuklukları dahil olmak üzere birçok eşlik eden durumla ilişkilidir (Biederman vd., 2007; Donfrancesco vd., 2011; Szobot vd., 2007). Çocukluk DEHB ile ilişkilendirilen bozulma alanları arasında akademik ve sosyal işlev bozukluğu ve beceri eksiklikleri bulunmaktadır. Ergenlik DEHB ile ilişkilendirilen bozulma alanları arasında ise akademik başarısızlık, düşük özsaygı, zayıf arkadaş ilişkileri, ebeveyn çatışması, suç, sigara içme ve madde kullanımı riski bulunmaktadır. Retrospektif olarak tanımlanan çocukluk döneminden başlayan ve devam eden DEHB'li yetişkinler, psikolojik işlev bozukluğu, psikososyal engellilik, psikiyatrik eşlik eden durumlar ve okul başarısızlığı açısından çocukluk DEHB'nin iyi bilinen özelliklerine benzeyen bir desen sergilerler (Biederman vd., 2004).

2.1.2. Epidemiyoloji

DEHB çocukluk çağında en sık görülen nörogelişimsel bozukluklardan biridir. Dünya genelinde çocuklarda prevalansı %5-7 arasında değişmektedir (Salari vd., 2023). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan ulusal sağlık araştırmaları, 2020-2022 yılları arasında 5-17 yaş arası çocuklarda DEHB prevalansının %11.3 olduğunu göstermektedir (Reuben, 2024). Avrupa'da ise prevalansın %4-5 olduğu belirtilmiştir (Salari vd., 2023). Türkiye'de ise yakın tarihli bir çalışmada bu oran yaklaşık %12.39 olarak bildirilmiştir (Ercan vd., 2019).

DEHB prevalansı erkeklerde kızlara göre daha yüksektir. Erkek/kız oranı genellikle 2:1 ile 3:1 arasında değişmektedir (Bilaç & Uysal Özaslan, 2015). Erkek çocuklarda daha sık teşhis edilmesinin nedenlerinden biri, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtilerinin daha belirgin olmasıdır. Kız çocuklarında ise dikkat eksikliği belirtileri daha baskın olabilir ve bu nedenle teşhis edilme oranları daha düşük olabilir (Salari vd., 2023).

DEHB belirtileri genellikle erken çocukluk döneminde başlar ve okul çağına gelindiğinde daha belirgin hale gelir. 5-11 yaş grubunda DEHB prevalansı %7-9 arasında

değişirken, ergenlik döneminde (12-17 yaş) bu oran %11-13'e yükselmektedir (Salari vd., 2023).

Global bir meta-analiz, yetişkinlerde DEHB prevalansının %2.8 ila %4.4 arasında değiştiğini göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) verilerine göre, 18-44 yaş arası yetişkinlerde mevcut DEHB oranı %4.4 olarak belirlenmiştir. Erkeklerde bu oran %5.4, kadınlarda ise %3.2'dir (Kessler vd., 2006). Curtin Üniversitesi tarafından yapılan kapsamlı bir inceleme, DEHB'nin dünya genelinde yaklaşık 180 milyon yetişkini etkilediğini ve prevalansın %3 civarında olduğunu ortaya koymuştur (Ayano vd., 2023).

DEHB prevalansı sosyoekonomik durumla da ilişkilidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, düşük gelirli ailelerden gelen çocuklarda DEHB prevalansının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Özellikle, federal yoksulluk sınırının altında yaşayan çocuklarda DEHB prevalansı %14.8 iken, bu oran yüksek gelirli ailelerin çocuklarında %10.1'dir (Reuben, 2024). Eğitim durumu da DEHB prevalansını etkileyebilir; düşük eğitim seviyesine sahip ailelerde çocuklarda DEHB prevalansı daha yüksek olabilir (Reuben, 2024).

2.1.3. Etiyoloji

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) çocukluk çağının en sık görülen nörogelişimsel bozukluklarından biri olması, erişkinlik çağına kadar bulguların devam etmesi, akademik-sosyal alanlar başta olmak üzere işlevsellikte bozulmalara neden olması dolayısı ile en çok araştırılan hastalıklardan biridir. Yapılan çalışmalarda DEHB'nin etiyojisinin multifaktöriyel olduğu; genetik, nörobiyolojik ve çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşimi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir.

2.1.3.1. Genetik Etkenler

DEHB'nin etiyojisinde genetik etkenlerin belirlenmesinde aile çalışmalarının önemli bir katkısı olmuştur. Bu çalışmalar, DEHB'nin aile içinde yüksek bir prevalansa sahip olduğunu ortaya koymuştur. DEHB'li çocukların birinci derece akrabalarında DEHB görülme olasılığı, genel popülasyona göre yaklaşık 4-5 kat daha fazladır (Faraone & Larsson, 2019).

Hastalıkların ortaya çıkmasında genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi çok sık görülmektedir. İkiz çalışmaları, genetik ve çevresel faktörlerin etkisini ayırmada önemli veriler sunmaktadır. Tek yumurta ikizlerinde DEHB'nin konkordans (her iki ikizde de aynı hastalığın görülme oranı) oranı, çift yumurta ikizlerine göre daha yüksektir. Tek yumurta ikizlerinde konkordans oranı %76-88 arasında değişirken, çift yumurta ikizlerinde bu oran %32-40 civarındadır (Faraone & Biederman, 2000).

Genom-Düzeyinde Birliktelik Çalışmaları (GWAS), karmaşık hastalıkların genetik bileşenlerini belirlemede kullanılan önemli bir araçtır. Bu çalışmalar, geniş popülasyonlarda belirli genetik varyantların hastalık ile ilişkisini araştırarak, hastalığın genetik temelini anlamamıza yardımcı olur. Genellikle milyonlarca tek nükleotid polimorfizmi (SNP) inceleyerek, belirli bir hastalıkla ilişkili olanları tanımlar. GWAS'ın amacı, hastalıkla ilişkili genetik lokusları tespit etmektir. Bu lokuslar, hastalığın biyolojik mekanizmalarının anlaşılmasına katkıda bulunur (Visscher vd., 2012). DEHB'nin genetik etiolojisini daha iyi anlamak için GWAS kullanılarak yapılan araştırmalar, birçok genetik varyantın bu bozuklukla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Dopamin Taşıyıcı Geni (DAT1/SLC6A3), dopaminin sinaptik aralıktan geri alımını düzenler ve dopaminerjik aktiviteyi kontrol eder. DAT1 geninde bulunan 10 tekrarlı alel, DEHB ile ilişkilendirilmiştir. Bu genetik varyantın, dopamin taşıyıcı yoğunluğunu ve fonksiyonunu etkileyerek DEHB semptomlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Faraone & Mick, 2010). Dopamin D4 Reseptör Geni (DRD4), dopamin D4 reseptörünün yapısını ve işlevini kodlar. Bu genin özellikle 7 tekrarlı aleli, DEHB ile ilişkilendirilmiştir. DRD4 reseptörleri, prefrontal kortekste yüksek yoğunlukta bulunur ve bu bölge, dikkat ve yürütücü işlevlerle ilişkilidir. DRD4 genindeki varyasyonların, DEHB'de görülen dikkat eksikliklerine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Gizer vd., 2009).

Serotonin Taşıyıcı Geni (SLC6A4), serotoninin sinaptik aralıktan geri alımını düzenler ve serotonerjik aktiviteyi kontrol eder. SLC6A4 geninde bulunan kısa alel, DEHB riskini artırabilir. Serotonin taşıyıcısının işlevindeki değişiklikler, DEHB ile ilişkili dürtüsellik ve duygusal düzensizlik gibi semptomlara katkıda bulunabilir (Manor vd., 2001).

Yapılan çalışmalar glutamat sinyalizasyonu ile ilgili genlerin de DEHB ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Özellikle, GRM5 ve GABRA2 gibi glutamat ve GABA reseptör genlerindeki varyasyonlar, DEHB riskini etkileyebilir. Bu genlerin, beyin hücreleri arasındaki iletişimi düzenlediği ve nörotransmitter dengesizliklerine yol açarak DEHB semptomlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Lesch vd., 2008).

GWAS sonuçları, DEHB'nin genetik temelini anlamada önemli bilgiler sağlamaktadır. Ancak, bu sonuçlar genellikle küçük etkili birçok genetik varyantı işaret etmektedir. Bu nedenle, DEHB'nin genetik etiolojisi tamamen anlaşılmamıştır. Gelecek araştırmalar, genetik varyantların biyolojik işlevlerini ve bu varyantların çevresel faktörlerle etkileşimlerini daha ayrıntılı incelemelidir (Demontis vd., 2019).

2.1.3.2. Nöroanatomik ve Nörobiyolojik Faktörler

Karmaşık etyolojiye sahip DEHB’de nörobiyolojik faktörlerin etkisini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Beyindeki anatomik değişikliklerin, dopamin ve nöroadrenalin gibi nörotransmitterlerin DEHB etyolojisindeki etkileri birçok çalışmada incelenmiştir.

DEHB'li bireylerin beyinlerinde yapısal farklılıklar bulunmaktadır. Araştırmalar, DEHB'li çocuklarda ve yetişkinlerde toplam beyin hacminin, özellikle prefrontal korteks, striatum, serebellum ve korpus kallozum gibi bölgelerde küçüldüğünü göstermiştir (Hoogman vd., 2017). DEHB'li bireylerde kortikal kalınlıkta azalma görülmüştür. Özellikle, prefrontal korteks ve parietal kortekste kortikal incelme dikkat ve yürütücü işlevlerdeki bozulmalarla ilişkilidir. Bu bulgular, DEHB'nin nörobiyolojik temellerine işaret eder ve belirtilerin nöroanatomik farklılıklardan kaynaklanabileceğini gösterir (Shaw vd., 2012).

Dopamin, DEHB'nin patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Dopaminerjik aktivitedeki bozukluklar, dikkat eksikliği ve hiperaktivite belirtilerine katkıda bulunabilir. Özellikle, dopamin taşıyıcı geni ve dopamin D4 reseptör geni gibi genlerdeki polimorfizmler, DEHB riskini artırabilir (Faraone & Biederman, 1998). Noradrenalin, dikkat ve uyanıklığın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. DEHB'li bireylerde noradrenerjik sistemdeki bozukluklar, dikkat eksikliği ve dürtüsellik belirtilerine katkıda bulunabilir. Noradrenalin taşıyıcı gen (NET) ve alfa-2A adrenerjik reseptör genindeki (ADRA2A) varyasyonlar, DEHB'nin gelişiminde rol oynayabilir (Pliszka, 2005).

DEHB'li bireylerin beyinlerinde fonksiyonel bağlantıları incelemek için FMRI çalışmaları yapılmıştır. Özellikle, prefrontal korteks ve striatum arasındaki bağlantılardaki bozukluklar, dikkat ve dürtü kontrolündeki zorluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Castellanos & Proal, 2012). DEHB'li bireylerin beyin dalgalarında farklılıkları ortaya koymak için EEG çalışmaları yapılmıştır. DEHB'li çocuklarda özellikle teta/beta dalga oranında artış gözlenmiş, bu durum, dikkat süreçlerindeki bozukluklarla ilişkili olabileceği ve DEHB tanısında yardımcı bir biyomarker olabileceği öne sürülmüştür (Barry, 2002).

DEHB'nin nörobiyolojik etiyojisi, beyin yapısal değişiklikleri, nörotransmitter sistemlerindeki bozukluklar ve fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları ile desteklenmektedir. Beyin hacmindeki azalmalar, kortikal kalınlıktaki farklılıklar ve dopamin ile noradrenalin sistemlerindeki bozukluklar, DEHB'nin nörobiyolojik temelini oluşturmaktadır. Bu bulgular, DEHB'nin karmaşık doğasını anlamamıza ve daha etkili tedavi stratejileri geliştirmemize yardımcı olabilir.

2.1.3.3. Nöropsikolojik Faktörler

DEHB dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri ile karakterizedir. DEHB bilişsel işlevlerdeki bozukluklar, yürütücü işlevlerdeki yetersizlikler ve dikkat süreçlerindeki anormalliklerle karakterize edilir.

DEHB'li bireylerde dürtü kontrolünde zorluklar yaygındır. Bu, istemsiz hareketler veya düşünceleri durdurma yeteneğinde eksiklik olarak kendini gösterir. Araştırmalar, DEHB'li çocukların ve yetişkinlerin, özellikle "Go/No-Go" görevleri gibi inhibitör kontrol gerektiren testlerde düşük performans sergilediğini göstermektedir (Barkley, 1997; Willcutt vd., 2005).

Çalışma belleği, bilgiyi kısa süreli olarak saklama ve manipüle etme kapasitesidir. DEHB'li bireylerde çalışma belleği performansında belirgin düşüşler gözlenmiştir. Bu, bilgi işleme ve görev tamamlama yeteneklerini olumsuz etkiler (Martinussen vd., 2005).

DEHB'li bireylerde sürdürülebilir dikkat eksiklikleri yaygındır. Bu, uzun süreli dikkat gerektiren görevlerde zorluk yaşamalarına neden olur. Dikkat süreçlerindeki bu bozukluklar, okul ve iş performansını olumsuz etkiler (Sergeant vd., 2002). DEHB'li bireyler, dikkatlerini bir

görevden diğereine kaydırmada zorluk yaşayabilirler. Bu, esnek düşünme ve çoklu görev yapabilme yeteneklerini etkiler (Cepeda vd., 2000).

DEHB'li bireylerin ödül sistemlerinde de farklılıklar gözlenmiştir. Özellikle, anlık ödüllere karşı aşırı duyarlılık ve uzun vadeli ödüllere karşı duyarsızlık dikkat çekicidir. Bu, davranışların ödül ve ceza mekanizmalarına verilen tepkilerde tutarsızlıklara neden olabilir (Sonuga-Barke, 2002).

DEHB'nin nöropsikolojik etiyojisi, yürütücü işlev bozuklukları, dikkat süreçlerindeki anormallikler ve ödül sistemlerindeki farklılıklarla ilişkilidir. Bu bozuklukların anlaşılması, DEHB'nin daha etkili teşhis ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlar. DEHB'li bireylerin bilişsel işlevlerdeki yetersizlikleri ve dikkat süreçlerindeki bozuklukları, günlük yaşamlarını önemli ölçüde etkileyebilir ve bu nedenle bu alanlarda yapılan araştırmalar büyük önem taşımaktadır.

2.1.3.4. Çevresel Faktörler

DEHB, genetik faktörlerin yanı sıra çeşitli çevresel etkenlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan karmaşık bir nörogelişimsel bozukluktur. Çevresel faktörler, DEHB'nin gelişiminde ve şiddetinde önemli rol oynayabilir.

Gebelik sırasında annenin sigara ve alkol kullanımı, DEHB riskini artıran önemli faktörler arasındadır. Sigara dumanındaki nikotin, fetal beyin gelişimini olumsuz etkileyerek dikkat ve davranış problemlerine yol açabilir. Aynı şekilde, alkol kullanımı da fetal alkol spektrum bozukluklarına neden olarak DEHB riskini artırır (Linnet vd., 2003). Doğum sırasında yaşanan komplikasyonlar ve düşük doğum ağırlığı, DEHB riskini artırabilir. Hipoksi (oksijen eksikliği) gibi doğum komplikasyonları, beyin gelişimini olumsuz etkileyerek DEHB semptomlarının ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir (Bhutta vd., 2002).

Kurşun gibi çevresel toksinlere maruz kalmak, DEHB gelişiminde rol oynayabilir. Kurşun, nörotoksik etkileri nedeniyle çocuklarda bilişsel ve davranışsal bozukluklara yol açabilir (Nigg vd., 2010). Erken yaşta yaşanan travmatik olaylar, DEHB riskini artırabilir. Bu tür olaylar, beyin gelişimini ve stres yanıt sistemini olumsuz etkileyerek dikkat ve davranış problemlerine neden olabilir (Russell vd., 2016).

Aile ortamı ve ebeveynlik stilleri, DEHB'nin gelişiminde önemli rol oynar. Tutarsız ebeveynlik, düşük ebeveyn desteği ve aile içi çatışmalar, DEHB semptomlarını şiddetlendirebilir (Chronis vd., 2007). Düşük sosyoekonomik durum, DEHB riskini artıran bir diğer önemli çevresel faktördür. Ekonomik zorluklar, stres seviyelerini artırarak ve erişim imkânlarını kısıtlayarak çocukların gelişimini olumsuz etkileyebilir (Russell vd., 2016).

2.1.4. DSM-5 Tanı Kriterlerine Göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (Köroğlu, E., 2013)

A. Aşağıdakilerden (1) ya da (2) ile belirli, işlevselliği ya da gelişimi bozan, süregiden bir dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik örüntüsü:

1-Dikkatsizlik:

Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki en az altı belirti en az altı aydır sürmektedir.

Not: Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşı gelmenin, düşmanlı tutumun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışavurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.

a. Çoğu kez, ayrıntılara özen göstermez ya da okul çalışmalarında, işte ya da etkinlikler sırasında dikkatsizce yanlışlar yapar.

b. Çoğu kez, iş yaparken ya da oyun oynarken dikkatini sürdürmekte güçlük çeker.

c. Çoğu kez, doğrudan kendisine doğru konuşulurken, dinlemiyor gibi görünür.

d. Çoğu kez, verilen yönergeleri izlemez ve okulda verilen görevleri, sıradan günlük işleri ya da işyeri sorumluluklarını tamamlayamaz.

e. Çoğu kez, işleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker.

f. Çoğu kez, sürekli bir zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bu tür işlere girmek istemez.

g. Çoğu kez, işi ya da etkinlikleri için gerekli nesnelere kaybeder.

h. Çoğu kez, dış uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağılır.

i. Çoğu kez, günlük etkinliklerde unutkanır.

2. Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik:

Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki en az altı belirti en az altı aydır sürmektedir.

Not: Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşı gelmenin, düşmancıl tutumun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışavurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.

a. Çoğu kez, kıpırdanır ya da ellerini ya da ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvranır.

b. Çoğu kez, oturmasının beklendiği durumlarda oturduğu yerden kalkar.

c. Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşturur durur ya da bir yerlere tırmanır (yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir).

d. Çoğu kez, boş zaman etkinliklerine sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oyun oynayamaz.

e. Çoğu kez, “her an hareket halinde”dir, “arkasına bir motor takılmış” gibi davranır.

f. Çoğu kez, aşırı konuşur.

g. Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştirir.

h. Çoğu kez, sırasını bekleyemez.

i. Çoğu kez, başkalarının sözünü keser ya da araya girer.

B. 12 yaşından önce birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi olmuştur.

C. Birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi iki ya da daha çok ortamda vardır.

D. Bu belirtilerin, toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevselliği bozduğuna ya da işlevselliğinin niteliğini düşürdüğüne ilişkin açık kanıtlar vardır.

E. Bu belirtiler, yalnızca şizofreni ya da psikozla giden başka bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Görünüme göre kodlama:

1- Bileşik görünüm: Son altı ay içinde, hem A1 hem de A2 tanı ölçütleri karşılanmıştır.

2- Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde, A1 tanı ölçütü karşılanmıştır ancak A2 tanı ölçütleri karşılanmamıştır.

3- Aşırı hareketliliğin/dürtüsellüğün baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde, A2 tanı ölçütü karşılanmış ancak A1 tanı ölçütleri karşılanmamıştır.

Varsa belirtiniz: Tam olmayan yatışma gösteren: Daha önceden bütün tanı ölçütleri karşılanmış olmakla birlikte, son altı ay içinde bütün tanı ölçütlerinden daha azı karşılanmıştır ve belirtiler bugün için de toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevsellikte bozulmaya neden olmaktadır.

O sıradaki ağırlığı:

Ağır olmayan: Belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği çok az bozmaktadır.

Orta derecede: Belirtiler ya da işlevsellikte bozulma “ağır olmayan” ile “ağır” arasındadır.

Ağır: Belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği ileri derecede bozar.

2.1.5. DEHB’de Ayırıcı Tanı ve Komorbidite

DEHB'nin temel özellikleri arasında dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik yer alır. Ancak, bu belirtiler başka psikiyatrik ve tıbbi durumlarla da örtüşebilir. Bu nedenle, DEHB'nin doğru teşhis edilmesi için ayırıcı tanıların dikkatlice yapılması önemlidir.

Anksiyete bozuklukları, DEHB ile benzer şekilde dikkat sorunlarına ve huzursuzluğa yol açabilir. Ancak, anksiyete bozukluklarında dikkat dağınıklığı genellikle spesifik kaygı durumları ile ilişkilidir (Brown, T.E., 2009). Öğrenme bozuklukları olan çocuklar da okul performansında güçlük yaşayabilirler. Ancak bu güçlükler genellikle belirli bir akademik alanda (okuma, yazma, matematik) yoğunlaşır ve genel dikkat sorunlarından farklıdır (DuPaul, G. J., & Stoner, G., 2014). Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu (KOKGB), DEHB ile birlikte sıkça görülür ve ayırıcı tanı yapılması zor olabilir. Ancak, KOKGB belirtileri daha çok davranış sorunları ve otoriteye karşı gelme ile ilişkilidir (Connor, D. F., 2002). Depresyon ve diğer duygudurum bozuklukları da dikkatsizlik ve huzursuzluk yaratabilir. Ancak, bu durumlarda duygusal belirtiler daha belirgin olabilir (Barkley, R. A. (Ed.), 2015).

DEHB'nin doğru teşhisi, etkili bir tedavi planı geliştirmek için kritik öneme sahiptir. Ayırıcı tanıların dikkatli bir şekilde yapılması, DEHB belirtilerine benzeyen diğer bozuklukların gözden kaçırılmasını önler ve çocuğun en uygun tedaviye yönlendirilmesini sağlar.

DEHB, sıklıkla diğer psikiyatrik ve nörolojik bozukluklarla birlikte görülür. Komorbid durumlar, DEHB semptomlarını şiddetlendirebilir ve tedavi süreçlerini karmaşık hale getirebilir. Bu nedenle, DEHB tedavisinde bireysel farklılıklar ve komorbid durumlar dikkate alınmalıdır. Bu komorbiditelerin anlaşılması, DEHB'nin daha etkili bir şekilde yönetilmesi ve tedavi edilmesi için önemlidir.

Anksiyete bozuklukları, DEHB'li bireylerde yaygın olarak görülür. DEHB'li çocukların yaklaşık %25-40'ında anksiyete bozuklukları rapor edilmiştir (Pliszka, 2000). Anksiyete bozuklukları, DEHB semptomlarını şiddetlendirebilir ve tedavi sürecini zorlaştırabilir. Bu komorbidite, dikkat dağınıklığı, huzursuzluk ve kaygı belirtilerinin artmasına neden olabilir. Depresyon, DEHB'li bireylerde sıkça rastlanan bir diğer komorbid durumdur. DEHB'li çocukların %20-30'unda depresyon belirtileri görülürken, bu oran yetişkinlerde daha yüksektir (Biederman vd., 1998). Depresyon, DEHB'nin getirdiği akademik ve sosyal zorluklar nedeniyle ortaya çıkabilir ve bu iki bozukluğun bir arada bulunması, bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürebilir. Davranış bozuklukları, özellikle KOKGB ve davranım bozukluğu (DB), DEHB'li çocuklarda yaygın olarak görülür. DEHB'li çocukların %40-60'ında KOKGB, %25-45'inde ise DB görülmektedir (Connor vd., 2010). Bu bozukluklar, agresif ve antisosyal davranışlar ile karakterizedir ve DEHB semptomlarını daha da karmaşık hale getirebilir. Öğrenme güçlükleri, DEHB'li çocukların %20-30'unda görülür (DuPaul vd., 2004). Bu komorbidite, özellikle okuma, yazma ve matematik gibi akademik alanlarda zorluklarla kendini gösterir. DEHB'nin getirdiği dikkat eksiklikleri ve yürütücü işlev bozuklukları, öğrenme güçlüklerini daha belirgin hale getirebilir.

2.1.6. DEHB'de Tedavi

DEHB'nin tedavisi, semptomların yönetilmesi ve bireylerin yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir. DEHB'nin tedavisini farmakolojik ve non-farmakolojik olarak iki alt başlıkta inceleyebiliriz.

2.1.6.1. Farmakolojik Tedaviler

DEHB'de kullanılan farmakolojik ajanlar stimulanlar ve nonstimülanlar olarak iki başlık altında değerlendirilebilir.

Metilfenidat, DEHB tedavisinde en yaygın olarak kullanılan stimülan ilaçlardan biridir. Metilfenidat, merkezi sinir sisteminde dopamin ve norepinefrin geri alımını inhibe ederek çalışır. Bu nörotransmitterlerin sinaptik aralıktaki seviyelerini artırarak, dikkat süresini uzatır ve hiperaktivite ile dürtüselliği azaltır. Metilfenidat, beyindeki prefrontal korteks gibi dikkat ve davranış düzenlemede önemli olan bölgelerde etkilidir (Faraone & Buitelaar, 2010). Metilfenidatın etkinliği üzerine birçok klinik çalışma yapılmıştır. Faraone ve Buitelaar'ın yaptığı bir meta-analizde, metilfenidatın DEHB semptomlarını azaltmada diğer stimülanlara kıyasla yüksek etkinlik gösterdiği bulunmuştur (Faraone & Buitelaar, 2010). Cortese, metilfenidatın çocuk ve ergenlerde DEHB tedavisinde etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren çalışmaları gözden geçirmiş ve metilfenidatın semptomları önemli ölçüde azalttığını doğrulamıştır (Cortese, 2020). Metilfenidat kullanımı ile ilişkili bazı yaygın yan etkiler arasında iştah azalması, uyku problemleri, mide bulantısı, baş ağrısı, artmış kalp atım hızı ve artmış tansiyon söylenebilir (Wolraich vd., 2019). Metilfenidat tedavisinde, ilacın dozu ve uygulama şekli bireysel ihtiyaçlara göre ayarlanmalıdır. Tedavi sürecinde, yan etkilerin izlenmesi ve gerekli olduğunda doz ayarlamaları yapılması önemlidir. Hasta ve ailesi ile sürekli iletişimde olunmalı ve tedavinin etkinliği düzenli olarak değerlendirilmelidir (Wolraich vd., 2019).

Amfetaminler, DEHB tedavisinde kullanılan diğer önemli stimulant ilaçlardır. Amfetaminler, dopamin ve norepinefrin taşıyıcılarını inhibe ederek ve bu nörotransmitterlerin salınımını artırarak çalışır. Amfetaminlerin etkinliği üzerine yapılan birçok klinik çalışma yapılmıştır. Pliszka, amfetaminlerin DEHB tedavisinde etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren çalışmaları gözden geçirmiş ve bu ilaçların semptomları önemli ölçüde azalttığını doğrulamıştır (Pliszka, 2007).

Atomoksetin, DEHB tedavisinde kullanılan non-stimülan ilaçlardan biridir. Özellikle stimülan ilaçlara yanıt vermeyen veya bu ilaçları tolere edemeyen hastalar için önemli bir alternatiftir. Atomoksetin, norepinefrin geri alım inhibitörü olarak çalışır. Beyindeki norepinefrin taşıyıcısını inhibe ederek, sinaptik aralıktaki norepinefrin seviyelerini artırır. Atomoksetinin etkinliği üzerine birçok klinik çalışma yapılmıştır. Michelson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, atomoksetinin çocuk ve ergenlerde DEHB semptomlarını azaltmada plaseboya göre daha etkili olduğu bulunmuştur (Michelson vd., 2001). Kratochvil ve arkadaşları, atomoksetinin depresif veya anksiyete belirtileri olan DEHB hastalarında etkinliğini

değerlendirmiş ve bu ilacın hem DEHB hem de eşlik eden semptomları azaltmada etkili olduğunu doğrulamıştır (Kratochvil, Newcorn, vd., 2005).

Alfa-2 agonistler, DEHB tedavisinde kullanılan non-stimülan ilaçlar grubuna dahildir. Alfa-2 agonistler, merkezi sinir sisteminde norepinefrin reseptörlerini aktive ederek çalışır. Bu etki, prefrontal kortekste norepinefrin salınımını düzenler ve böylece dikkat süresini artırır, hiperaktivite ve dürtüsellliği azaltır. Alfa-2 agonistlerin etki mekanizması, norepinefrinin sinaptik aralıktaki konsantrasyonunu dengelemeye yardımcı olarak DEHB semptomlarının hafiflemesine katkıda bulunur (Sallee vd., 2009). Alfa-2 agonistlerin etkinliği üzerine birçok klinik çalışma yapılmıştır. Sallee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, guanfacinin çocuk ve ergenlerde DEHB semptomlarını azaltmada plaseboya göre daha etkili olduğu bulunmuştur (Sallee vd., 2009). Connor ve arkadaşları, klonidinin DEHB semptomlarını azaltmada etkili olduğunu ve bu ilacın özellikle hiperaktivite ve dürtüsellik üzerinde olumlu etkiler sağladığını doğrulamıştır (Connor vd., 1987). Alfa-2 agonist kullanımı ile ilişkili bazı yaygın yan etkiler arasında sedasyon, düşük tansiyon, yorgunluk ve baş dönmesi sayılabilir (Wolraich vd., 2019).

Lisdeksamfetamine dimesilat (LDX), uzun etkili bir uyarıcı ön ilaç, çocuklar, ergenler ve yetişkinlerde DEHB semptomlarını hafifletmede etkilidir (Elbe vd., 2010; Frampton, 2016). Diğer uzun etkili uyarıcı ilaçların aksine, ön ilaçlar neredeyse tamamen etkisizdir ve ancak kimyasal veya enzimatik işlemlerle aktif bileşenlerini serbest bıraktıktan sonra etkin hale gelirler, bu da onların kötüye kullanım olasılığını azaltır (Najib vd., 2017). Alım sonrasında, LDX çocuklarda 13 saate kadar, yetişkinlerde ise 14 saate kadar terapötik etkiler göstermektedir (Childress & Sallee, 2012; Najib vd., 2017). DEHB tedavisinde viloksazin de etkili bulunmuştur. Etkinliği, prefrontal kortekste (PFC) katekolaminlerin temizlenmesinden sorumlu ana protein olan norepinefrin taşıyıcısını (NET) (Morón vd., 2002) inhibe ederek norepinefrin (NE) ve dopamin (DA) seviyelerini artırma yeteneğine bağlanmıştır (Carlier vd., 1998; Tatsumi vd., 1997). ABD'de viloksazin ER (viloksazin uzatılmış salımlı kapsüller), çocuklarda (≥ 6 yaş) ve yetişkinlerde DEHB tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Bupropion, bir norepinefrin-dopamin geri alım inhibitörü olarak çalışır. Bupropion, DEHB semptomlarını azaltmada etkili bulunmuştur, özellikle de depresyon veya anksiyete gibi eşlik eden durumları olan hastalarda kullanılabilir (Daviss, 2008; Wilens vd., 2005). Trisiklik Antidepresanlar özellikle depresyon veya anksiyete gibi ek psikiyatrik bozuklukları olan DEHB

hastalarında kullanılabilir (Kratovich, Newcorn, vd., 2005). Modafinil, DEHB semptomlarını azaltmada bazı hastalarda etkili bulunmuştur, özellikle de stimulant tedavilerine yanıt vermeyen hastalarda kullanılabilir (Biederman vd., 2005). Antipsikotik ilaçlar, dopamin ve serotonin reseptör antagonistleri olarak çalışır ve bazı DEHB semptomlarını yönetmede yardımcı olabilir. Özellikle diğer tedavilere yanıt vermeyen veya ciddi dürtüsellik ve agresyon gösteren hastalarda kullanılabilir (Findling vd., 2004).

2.1.6.2. Nonfarmakolojik Tedaviler

DEHB'nin yönetiminde farmakolojik tedavilerin yanı sıra nonfarmakolojik tedaviler de önemli bir rol oynamaktadır. Bu bölümde, DEHB'nin nonfarmakolojik tedavi yöntemleri ele alınacaktır.

Davranış terapisi, DEHB'nin yönetiminde etkili bir yöntemdir ve genellikle çocuklarda kullanılır. Bu terapi, olumlu davranışları pekiştirmeyi ve olumsuz davranışları azaltmayı amaçlar (Fabiano vd., 2009). Öğretmen ve ebeveyn eğitim programları, DEHB'li çocukların yönetiminde önemli bir yere sahiptir. Bu programlar, ebeveynlere ve öğretmenlere DEHB'nin doğası, belirtileri ve yönetim stratejileri hakkında bilgi sağlar (DuPaul & Weyandt, 2006). Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT), DEHB'li bireylerin dikkati artırma, organizasyon becerilerini geliştirme ve dürtüsel davranışları azaltma konularında faydalı bulunmuştur (Antshel vd., 2014). Sosyal beceriler eğitimi, DEHB'li bireylerin sosyal becerilerini ve ilişkilerini geliştirmede etkili bulunmuştur (Storebø vd., 2019). Bazı araştırmalar, diyet ve beslenme düzenlemelerinin DEHB belirtilerini azaltmada yardımcı olabileceğini göstermektedir. Özellikle omega-3 yağ asitleri ve demir gibi besin takviyeleri üzerinde durulmaktadır (Stevens, 1996). Diyet ve beslenme yaklaşımlarının DEHB belirtilerini azaltmada etkili olabileceği, ancak bu etkilerin genellikle diğer tedavi yöntemleriyle kombine edildiğinde daha belirgin olduğu bulunmuştur (Sonuga-Barke vd., 2013). Fiziksel aktivitenin DEHB belirtilerini azaltmada olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Egzersiz, dikkat süresini artırabilir ve hiperaktiviteyi azaltabilir (Gapin vd., 2011).

Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 8-12 yaş pediatrik yaş grubunda DEHB tedavisi için oyun tabanlı bir dijital terapötik cihaz olan EndeavorRx'i onayladı. Bu, öncelikle dikkat sorunu gösteren dikkatsiz veya kombine tip DEHB'nin tedavisi için önerilmiştir. Bu, herhangi bir

durum için FDA tarafından onaylanan ilk oyun tabanlı terapötik cihazdır. FDA'ya göre, bu, bilgisayar tabanlı testlerle ölçüldüğü gibi dikkatle ilgili iyileştirmeler göstermiştir (Pandian vd., 2021).

Trigeminal sinir stimülasyonu (TNS), DEHB semptomlarını azaltmada etkinlik gösteren, farmakolojik olmayan, non-invaziv ve minimal risk taşıyan bir nöromodülasyon tedavisidir. Açık etiketli ve çift kör, sahte kontrollü çalışmalarda etkili olduğu kanıtlanmış olup (McGough vd., 2015), yaklaşık 0.51 olan tahmini etki büyüklüğü (McGough vd., 2019), non-stimülan ilaçlarla karşılaştırılabilir düzeydedir (Faraone, 2009). Kör randomize kontrollü çalışmada, aktif gruptaki katılımcıların yaklaşık %52'si, 4 haftalık denemenin sonunda Klinik Genel İzlenim—İyileşme (CGI-I) ölçeğine göre klinik olarak anlamlı iyileşme gösterirken, sahte tedavi grubunda bu oran %14'tür (McGough vd., 2019). Çalışma analizleri, çalışmanın körlüğünün güvenilir olduğunu doğrulamış ve sonuçların bütünlüğünü daha da güçlendirmiştir. Bu klinik çalışmaya dayanarak, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Nisan 2019'da 8-12 yaş arası çocuklar için DEHB tedavisinde ilk farmakolojik olmayan, cihaz tabanlı tedaviyi onaylamıştır.

DEHB'nin nonfarmakolojik tedavi yöntemleri, farmakolojik tedavilere ek olarak önemli faydalar sağlayabilir. Davranış terapisi, eğitim ve destek programları, bilişsel-davranışçı terapi, sosyal beceriler eğitimi, diyet ve beslenme yaklaşımları, ve egzersiz programları, DEHB belirtilerini azaltmada etkili bulunmuştur. Bu tedavi yöntemleri, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve DEHB'nin olumsuz etkilerini minimize etmek için kullanılabilir.

2.1.7. Prognoz

DEHB'nin prognozu, bireyin yaşam kalitesi ve uzun vadeli sonuçları açısından önemlidir.

DEHB, çocuklukta başlayan ve ergenlik ve yetişkinlikte de devam edebilen bir bozuktur. Çocukluk döneminde başlayan DEHB semptomlarının yaklaşık %50-60'ı ergenlik ve yetişkinlikte de devam eder (Barkley vd., 2002). DEHB'li bireylerde depresyon, anksiyete ve karşıt olma-karşıt gelme bozukluğu gibi eşlik eden psikiyatrik bozuklukların varlığı, prognozu olumsuz etkileyebilir (Biederman, J. vd., 1991). Aile desteği, eğitim seviyesi ve sosyoekonomik durum gibi çevresel faktörler de DEHB'nin prognozunu etkileyebilir. Olumlu aile ilişkileri ve yüksek sosyoekonomik durum, daha iyi bir prognoz ile ilişkilidir (Chronis vd., 2003). DEHB'li

çocuklar, akademik performanslarında zorluklar yaşayabilirler. Bu zorluklar, uzun vadeli eğitim ve kariyer başarılarını etkileyebilir (Loe & Feldman, 2007). DEHB'li bireyler, akademik başarıda ve kariyer gelişiminde zorluklarla karşılaşabilirler. Erken tanı ve müdahale, eğitimsel ve mesleki başarıyı artırabilir (Mannuzza & Klein, 2000). DEHB'li bireyler, sosyal ilişkilerde ve arkadaşlık kurmada zorluk yaşayabilirler. Bu zorluklar, ergenlik ve yetişkinlikte de devam edebilir (Bagwell vd., 2001). DEHB'nin tedavisinde farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemlerin birlikte kullanılması, prognozu iyileştirebilir. Bu yöntemler, bireysel ihtiyaçlara göre uyarlanmalıdır (Pelham & Fabiano, 2008). Ailelerin ve okulların DEHB'li çocuklara sağladığı destek, prognozu olumlu yönde etkileyebilir. Destekleyici bir ortam, çocukların gelişimine katkıda bulunur (DuPaul, G. J., & Stoner, G., 2014).

DEHB'nin prognozu, bireyin yaşam kalitesini ve uzun vadeli sonuçlarını etkileyen birçok faktöre bağlıdır. Erken tanı ve tedavi, kapsamlı yönetim stratejileri ve güçlü aile ve okul desteği, DEHB'li bireylerin prognozunu iyileştirebilir. DEHB'li bireylerin başarılı bir yaşam sürdürebilmeleri için multidisipliner yaklaşımlar önemlidir.

2.2. Uyku

2.2.1. Uykunun Tanımı ve Tarihçesi

Biyolojik bir zorunluluk olan uyku, hem fiziksel hem de zihinsel sağlık için kritik öneme sahiptir. Uyku süresince vücut, enerji tasarrufu yapar, hücre onarımı ve büyüme gibi önemli biyolojik süreçleri gerçekleştirir. Aynı zamanda beyin, gün içinde öğrenilen bilgileri işler ve belleğe kaydeder (M. Carskadon & Dement, 1989).

Uyku anabolik hormonların salgılanmasına ve katabolik hormonların seviyelerinin azalmasına neden olur. Serebral protein ve nükleik asit sentezi uykuda artar (Nakanishi vd., 1997). Bazı çalışmalar uykunun esas fonksiyonunun sinaptik ve nöronal ağ bütünlüğünün ve sinaptik yeniden yapılandırmanın sürdürülmesi olduğunu ileri sürmüştür (Chokroverty & Ferini-Strambi, 2017).

Uyku aynı zamanda immun savunma, enerji tasarrufu, belleğin güçlendirilmesi ve korunması, detoksifikasyon teneffüsü, kardiyak işlev, kas tonüsü, kan basıncı gibi hayati önemli fonksiyonların gerçekleşmesinde de rol oynamaktadır (Lee-Chiong, T. L., 2002).

Uykuya dair ilk bilimsel gözlemler antik Yunan dönemine kadar uzanır. Antik Yunan'da uyku, genellikle ruhun bedenden geçici olarak ayrılması olarak düşünülürdü ve bu dönemde Hipokrat, uykunun insan sağlığı üzerindeki etkilerini araştıran ilk hekimlerden biri oldu. Hipokrat'a göre uyku, vücudun kendini onardığı ve dinlendiği bir dönemdi (Richard Holmes, 2009). Orta Çağ'da uyku hakkında yapılan çalışmalar dini ve mistik inanışlarla iç içe geçmiştir. Bu dönemde uyku, Tanrı'ya daha yakın olma durumu olarak kabul edilirdi ve rüyalara büyük önem verilirdi (Simon Kemp, 1990). 17. ve 18. yüzyıllarda, uyku konusundaki bilimsel araştırmalar daha da belirginleşti. İtalyan bilim insanı Luigi Galvani, sinir sistemi ve elektriksel aktivite arasındaki ilişkiyi inceleyerek uykunun nörolojik temellerine dair ilk ipuçlarını sağladı. Bu çalışmalar, uykunun biyolojik ve fizyolojik bir süreç olarak anlaşılmasına katkıda bulundu (Borbély, A. A., 1982). 1929'da Alman psikiyatr Hans Berger, elektroensefalogram (EEG) tekniğini kullanarak beyin dalgalarını kaydetti ve uykunun farklı evrelerini tanımladı. REM (Hızlı Göz Hareketi) uykusunun keşfi ise, uykunun sadece dinlenme süreci olmadığını, aynı zamanda aktif beyin faaliyetleri içerdiğini ortaya koydu (Dement & Kleitman, 1957).

Sonuç olarak, uyku bilimi, geçmişten günümüze büyük bir evrim geçirmiştir. Antik çağlardan modern bilime kadar uyku, insan sağlığı için vazgeçilmez bir süreç olarak kabul edilmektedir ve bu süreç hakkında yapılan araştırmalar, insan sağlığını iyileştirmek amacıyla devam etmektedir.

2.2.2. Uykunun Dönemleri

Uyku, fizyolojik olarak farklı evrelerden oluşan dinamik bir süreçtir. Uyku evreleri, beyin dalgalarının özelliklerine, göz hareketlerine ve kas tonusuna göre sınıflandırılır. Bu evreler, uyku laboratuvarlarında EEG kullanılarak belirlenir (M. A. Carskadon & Dement, t.y.).

2.2.2.1. NREM Uyku

NREM (Non-Rapid Eye Movement) uykusu, dört evreden oluşur ve toplam uyku süresinin yaklaşık %75-80'ini kapsar. Bu evreler şunlardır:

Evre 1 : Uykuya geçiş evresi olarak bilinir. Bu evrede, EEG'de alfa dalgalarının yerini theta dalgaları alır. Göz hareketleri yavaştır ve kas aktivitesi azalır. Kişi kolaylıkla uyanabilir (Berry vd., 2015).

Evre 2 : Hafif uyku evresidir ve toplam uyku süresinin yaklaşık %45-55'ini oluşturur. Bu evrede, EEG'de uyku içcikleri ve K-kompleksleri görülür. Göz hareketleri durur ve kas tonusu daha da azalır. Bu evre, hafif uykudan derin uykuya geçişi temsil eder (Berry vd., 2015).

Evre 3 : Orta derinlikte uyku olarak bilinir. Bu evrede, delta dalgaları EEG'de belirginleşmeye başlar. Vücut onarım süreçleri başlar ve bağışıklık sistemi güçlenir. Kişi bu evrede uyandırıldığında sersemlemiş hissedebilir (Ohayon vd., 2004).

Evre 4 : Derin uyku evresi olarak bilinir ve EEG'de delta dalgalarının en yoğun olduğu evredir. Bu evre, toplam uyku süresinin %15-20'sini oluşturur. Vücut onarımı ve büyüme hormonlarının salınımı gibi önemli biyolojik süreçler bu evrede gerçekleşir. Uyandırılması en zor olan evredir ve uyandırıldığında kişi genellikle sersemlemiş hisseder (Borbély, A. A., 1982).

2.2.2.2. REM Uyku

REM (Rapid Eye Movement) uykusu, uyku döngüsünün diğer evresidir ve toplam uyku süresinin yaklaşık %20-25'ini kapsar. REM uykusu, hızlı göz hareketleri, düşük kas tonusu ve rüyaların yoğun olarak görüldüğü evredir. Beyin aktivitesi, uyanıklık haline benzeyen hızlı, düşük voltajlı dalgalar üretir. REM uykusu sırasında beyin, öğrenme ve hafıza işlemlerini gerçekleştirir ve duygusal düzenleme üzerinde çalışır (Dement & Kleitman, 1957).

Bir uyku döngüsü, NREM ve REM evrelerinin tamamlanmasıyla oluşur ve yaklaşık 90-110 dakika sürer. Gece boyunca bu döngüler 4-6 kez tekrarlanır. Gece ilerledikçe, NREM evrelerinin süresi kısalırken, REM evrelerinin süresi uzar (Feinberg & Floyd, 1979).

Uyku, biyolojik ve psikolojik işlevlerin düzenlenmesinde hayati öneme sahip bir süreçtir. Uyku evrelerinin her biri, vücudun farklı ihtiyaçlarını karşılamak üzere özelleşmiştir. Bu nedenle, uyku düzeni ve kalitesi, genel sağlık üzerinde doğrudan etkili olabilir.

2.2.3. Uykunun Nörobiyolojisi

Uyku, beyin ve sinir sisteminin karmaşık etkileşimleri tarafından düzenlenen dinamik bir süreçtir. Uyku süresince, beyin çeşitli nörotransmitterler ve nörohormonlar aracılığıyla farklı evrelere girer ve çıkar. Bu süreçler, beyin dalgalarının deseni, sinaptik aktivite ve genel beyin fonksiyonları üzerinde önemli etkilere sahiptir (Saper vd., 2005).

Beynin belirli bölgeleri, uykunun düzenlenmesinde kritik rol oynar. Hipotalamus, talamus, beyin sapı ve korteks, uyku-uyanıklık döngüsünü kontrol eden başlıca beyin bölgeleridir.

Hipotalamus, uyku-uyanıklık döngüsünü düzenleyen birçok çekirdeği içerir. Özellikle, ventrolateral preoptik nükleus (VLPO) uykuyu teşvik eden inhibitör nörotransmitterler (GABA ve galanin) salgılar. VLPO'nun aktivasyonu, uyanıklık teşvik eden beyin bölgelerini baskılar (Sherin vd., 1996). Beyin sapı, uyanıklık durumunu sürdüren birçok çekirdeği barındırır. Locus coeruleus (noradrenalin), raphe nükleus (serotonin) ve tuberomammillary nükleus (histamin) gibi çekirdekler, uyanıklığı teşvik eden nörotransmitterleri salgılar. REM uykusu sırasında, bu bölgelerin aktivitesi azalır (Jones, 2005). Talamus, uyku sırasında beyin korteksine giden duyu bilgileri filtreler ve uyku iğciklerinin oluşumunda rol oynar. Korteks, uyku evrelerinin derinliği ve devamlılığı için önemlidir ve uyku sırasında beyin dalgalarının deseni değişir (Steriade, 2003).

Uykunun düzenlenmesinde çeşitli nörotransmitterler ve nörohormonlar rol oynar. Bu kimyasal maddeler, beyin bölgeleri arasındaki iletişimi sağlar ve uyku evrelerinin geçişlerini kontrol eder.

Adenozin, uyku baskılayıcı bir nöromodülatördür ve uyanıklık süresince birikir. Adenozin reseptörlerinin aktivasyonu, uyanıklık durumunu baskılar ve uyku ihtiyacını artırır (Porkka-Heiskanen vd., 1997). Melatonin, pineal bez tarafından salgılanan bir hormondur ve uyku-uyanıklık döngüsünü düzenler. Melatonin salınımı, karanlık ortamda artar ve uykuya geçişi kolaylaştırır (Zhdanova vd., 1995). GABA (gamma-aminobutirik asit), inhibitör bir nörotransmitterdir ve uyku sırasında beyin aktivitesini azaltır. VLPO tarafından salgılanan GABA, uyanıklık teşvik eden beyin bölgelerini baskılar (Sherin vd., 1996). Orexin (hipokretin) sistemi, uyanıklığı teşvik eden ve uyku-uyanıklık döngüsünü stabilize eden bir nöropeptiddir. Oreksin eksikliği, narkolepsi gibi uyku bozukluklarına yol açabilir (Sakurai, 2007).

Uykunun nörobiyolojisi, beynin karmaşık etkileşimlerini ve kimyasal dengesini içerir. Bu süreçlerin anlaşılması, uyku bozukluklarının tedavisinde ve genel sağlık üzerinde uykunun rolünü anlamada kritik öneme sahiptir.

2.2.4. Uyku Bozuklukları

Uyku bozuklukları, bireylerin uyku kalitesini, süresini ve zamanlamasını olumsuz etkileyen durumlar olarak tanımlanır. Bu bozukluklar, fiziksel ve zihinsel sağlığı önemli ölçüde etkileyebilir ve genel yaşam kalitesini düşürebilir. Uyku bozuklukları, insomniadan uyku apnesine, narkolepsiden parasomnilere kadar geniş bir yelpazeyi kapsar (Kryger vd., 2010).

2.2.4.1. İnsomnia

İnsomnia, yeterli uyuma fırsatına rağmen uykuya dalma, uykuda kalma veya dinlendirici uyku elde etmede zorluk yaşanmasıdır. İnsomnia, akut (kısa süreli) veya kronik (uzun süreli) olabilir ve genellikle stres, anksiyete, depresyon veya çevresel faktörlerle ilişkilidir (Morin & Benca, 2012).

İnsomnia tanısı, uyku günlükleri ve polisomnografi ile desteklenir. Başlıca belirtiler, uykuya dalmada zorluk, gece sık uyanma, erken uyanma ve yorgunluk hissidir (American Academy of Sleep Medicine, 2014).

Bilişsel davranış terapisi (BDT) ve farmakolojik tedaviler, insomniayı yönetmede etkilidir. BDT, uyku hijyenini iyileştirme, rahatlama teknikleri ve bilişsel yeniden yapılandırma gibi stratejileri içerir. Farmakolojik tedaviler arasında benzodiazepinler, non-benzodiazepin hipnotikler ve melatonin reseptör agonistleri bulunur (Riemann vd., 2017).

2.2.4.2. Narkolepsi

Narkolepsi, gündüz aşırı uyku hali, katapleksi (ani kas tonusu kaybı), uyku felci ve hipnagojik halüsinasyonlarla karakterize edilen nörolojik bir bozukluktur. Narkolepsinin, oreksin (hipokretin) sisteminin disfonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Scammell, 2003).

Çoklu uyku latansı testi (MSLT) ve oreksin-1 düzeylerinin ölçümü, narkolepsi tanısında kullanılır. Başlıca belirtiler, kontrol edilemeyen uyku atakları, kas zayıflığı, uyku felci ve canlı rüya görme halüsinasyonlarıdır (Thorpy, 2015).

Modafinil ve armodafinil gibi uyanıklık teşvik edici ilaçlar, narkolepsinin tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Katapleksi için antidepresanlar ve gamma-hidroksibutirat (GHB) kullanılabilir (Morgenthaler, Kapur, vd., 2007).

2.2.4.3. Solunum ile İlişkili Uyku Bozuklukları

Solunumla ilişkili uyku bozuklukları, uyku sırasında solunum fonksiyonlarının bozulması ile karakterize edilen ve ciddi sağlık sorunlarına yol açabilen rahatsızlıklar grubudur. Bu bozukluklar, obstrüktif uyku apnesi (OSA), santral uyku apnesi (CSA) ve uyku ile ilişkili hipoventilasyon gibi farklı alt tipleri içerir (American Psychiatric Association, 2013).

Obstrüktif uyku apnesi, uyku sırasında üst solunum yollarının tekrarlayan tıkanması sonucu oluşan solunum duraklamaları ile karakterize edilir. OSA, horlama, gündüz uyku hali ve kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir (Punjabi, 2008). Polisomnografi, OSA tanısında altın standarttır. Başlıca belirtiler arasında yüksek sesle horlama, boğulma hissiyle uyanma, gündüz aşırı uyku hali ve konsantrasyon zorluğu bulunur (Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine, 2009). Sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisi, OSA'nın yönetiminde en etkili yöntemdir. Diğer tedavi seçenekleri arasında ağız içi aparatlar ve cerrahi müdahaleler bulunur. Yaşam tarzı değişiklikleri, kilo verme ve alkol tüketimini azaltma gibi önlemler de faydalıdır (Giles vd., 2006).

Santral uyku apnesi, beyin sapının solunum kontrol merkezlerinin yeterli sinyal göndermemesi sonucu oluşan solunum duraklamaları ile karakterize edilir. CSA, kalp yetmezliği, inme ve yüksek irtifa gibi durumlarla ilişkilidir (Eckert vd., 2009). Polisomnografi, CSA tanısında kullanılır. Başlıca belirtiler arasında uyku sırasında solunum duraklamaları, gece uyanmaları ve gündüz yorgunluğu bulunur. CSA tedavisi, altta yatan nedenlerin tedavisine odaklanır. Adaptif servo ventilasyon (ASV) ve bilevel pozitif hava yolu basıncı (BiPAP) gibi cihazlar, solunum kontrolünü iyileştirmek için kullanılır. Ayrıca, oksijen tedavisi ve farmakolojik müdahaleler de kullanılabilir (Javaheri & Dempsey, 2013).

Uyku ile ilişkili hipoventilasyon, uyku sırasında yetersiz solunum nedeniyle oluşan karbondioksit retansiyonu ile karakterize edilir. Arteriyel kan gazı analizi ve polisomnografi, hipoventilasyon tanısında kullanılır. Başlıca belirtiler arasında gündüz yorgunluğu, baş ağrısı, nefes darlığı ve uyku sırasında solunum duraklamaları bulunur (Mokhlesi, 2010). Non-invaziv

mekanik ventilasyon (NIV), hipovekilasyonun yönetiminde etkilidir. CPAP ve BiPAP cihazları, solunum desteği sağlar. Kilo verme, solunum rehabilitasyonu ve farmakolojik tedaviler de uygulanabilir (Collop, N. A. vd., 2007).

Solunumla ilişkili uyku bozuklukları, ciddi sağlık sorunlarına yol açabilen ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen rahatsızlıklardır. Bu bozuklukların tanı ve tedavisi, bireylerin genel sağlık durumlarını iyileştirmek ve uyku düzenlerini restore etmek için kritiktir.

2.2.4.4. Sirkadiyen Ritimle İlişkili Uyku ve Uyanıklık Bozuklukları

Sirkadiyen ritim, yaklaşık 24 saatlik döngüler halinde düzenlenen biyolojik süreçleri ifade eder. Bu ritim, uyku-uyanıklık döngüsü, hormon salınımı, vücut ısısı ve diğer fizyolojik işlevler üzerinde önemli etkilere sahiptir. Sirkadiyen ritimle ilişkili uyku-uyanıklık bozuklukları, biyolojik saat ile çevresel uyanlar arasındaki uyumsuzluk sonucu ortaya çıkar ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir (Panda vd., 2002). Sirkadiyen ritimle ilişkili uyku-uyanıklık bozukluklarının tanısı uyku günlükleri, aktigrefi ve polisomnografi ile konulabilir.

Sirkadiyen ritimle ilişkili uyku-uyanıklık bozuklukları Gecikmiş Uyku Fazı Sendromu (DSPS), İleri Uyku Fazı Sendromu (ASPS), Serbest Koşan (Non-24 Saat) Uyku-Uyanıklık Bozukluğu, Vardiyalı alışma Uyku Bozukluğu, JetLag Bozukluğu olarak sıralanabilir.

DSPS, bireylerin uykuya dalma ve uyanma saatlerinin normalden birkaç saat daha geç olduğu bir durumdur. Başlıca belirtiler, uykuya geç dalma, sabah uyanmakta zorlanma ve gündüz yorgunluğudur (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Tedavi, uyku zamanlamasının kademeli olarak ileriye çekilmesi (kronoterapi), ışık tedavisi ve melatonin takviyesini içerir. Bilişsel davranış terapisi de yararlı olabilir (Morgenthaler, Lee-Chiong, vd., 2007).

ASPS, bireylerin normalden daha erken saatlerde uykuya dalıp daha erken saatlerde uyandığı bir durumdur. Başlıca belirtiler, erken saatlerde uykuya dalma, sabah çok erken uyanma ve günün ilerleyen saatlerinde yorgunluk hissidir (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Tedavi seçenekleri arasında akşam saatlerinde ışık tedavisi, melatonin

takviyesi ve uyku zamanlamasının geciktirilmesi (kronoterapi) bulunur (Duffy & Czeisler, 2009).

Serbest koşan uyku-uyanıklık bozukluğu, bireylerin biyolojik saatlerinin 24 saatten daha uzun olduğu ve uyku-uyanıklık döngüsünün sürekli olarak kaydığı bir durumdur. Başlıca belirtiler uyku ve uyanma zamanlarının sürekli değişmesi ve gündüz yorgunluğu ve uyku hali olarak ortaya çıkar (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Tedavi seçenekleri arasında ışık tedavisi, melatonin takviyesi ve uyku zamanlamasının düzenlenmesi bulunur. Görme engelli bireylerde melatonin kullanımı özellikle etkili olabilir (Lockley vd., 1999).

Vardiyalı çalışma uyku bozukluğu, gece vardiyaları veya düzensiz çalışma saatleri nedeniyle uyku-uyanıklık döngüsünün bozulması sonucu ortaya çıkar. Başlıca belirtiler, uykuya dalmada zorluk, gündüz aşırı uyku hali ve yorgunluk olarak ortaya çıkar (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Tedavi seçenekleri arasında uyku hijyeni eğitimleri, uygun uyku ve dinlenme sürelerinin planlanması, ışık tedavisi ve gerektiğinde farmakolojik tedaviler bulunur (Sack vd., 2007).

Jet lag bozukluğu, hızlı zaman dilimi değişiklikleri (örneğin, uzun mesafeli uçuşlar) sonucu biyolojik saat ile yerel saat arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanır. Başlıca belirtiler, uykuya dalmada zorluk, erken uyanma ve genel yorgunluktur (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Tedavi seçenekleri arasında ışık tedavisi, melatonin takviyesi ve uyku zamanlamasının ayarlanması (kronoterapi) bulunur. Ayrıca, seyahat öncesinde ve sırasında uygun uyku düzenlemeleri yapılması önerilir (Sack R. L., 2010).

2.2.4.5. Parasomniler

Parasomniler, uyku sırasında ortaya çıkan anormal davranışlar ve olaylar olarak tanımlanan bir grup uyku bozukluğudur. Bu bozukluklar, uyku-uyanıklık geçişi sırasında veya uyku evreleri arasında meydana gelir. Parasomniler genellikle çocukluk döneminde ortaya çıkar, ancak yetişkinlikte de devam edebilir veya yeniden başlayabilir (Mahowald & Schenck, 2000).

Uyurgezerlik, NREM uykusunun derin evrelerinde meydana gelen, kişinin yataktan kalkarak dolaştığı ve karmaşık motor aktiviteler gerçekleştirdiği bir durumdur. Uyurgezerlik

epizodları genellikle kısa süreli olup, kişi uyanık görünebilir ancak bu aktiviteleri bilinçsizce gerçekleştirir (Zadra vd., 2013). Uyurgezerlik tanısı, hasta öyküsü ve gözlemlerle konur. Polisomnografi, epizodların özelliklerini ve sıklığını belirlemek için kullanılabilir. Başlıca belirtiler arasında yataktan kalkma, ev içinde dolaşma ve bazen tehlikeli aktiviteler gerçekleştirme bulunur (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Uyurgezerlik tedavisinde güvenlik önlemleri alınması önemlidir. Stres yönetimi, uyku hijyeni ve gerektiğinde farmakolojik tedaviler (örneğin, benzodiazepinler) kullanılabilir. Davranışsal terapiler de yararlı olabilir (Kushida, 2016).

Gece terörü, NREM uykusunun derin evrelerinde meydana gelen, ani uyanma ve yoğun korku ile karakterize edilen bir parasomnidir. Gece terörü tanısı, hasta öyküsü ve gözlemlerle konur. Polisomnografi, epizodların özelliklerini ve sıklığını belirlemek için kullanılabilir. Başlıca belirtiler arasında ani uyanma, yüksek sesle bağırma ve korku dolu ifadeler bulunur (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Gece terörü tedavisinde, stres yönetimi ve uyku hijyeni önemlidir. Farmakolojik tedaviler nadiren gereklidir, ancak ciddi vakalarda benzodiazepinler veya trisiklik antidepresanlar kullanılabilir (J D Kales vd., 1979).

REM uyku davranış bozukluğu (RBD), REM uykusu sırasında kas atonisinin (kas gevşemesinin) olmaması ve kişinin rüyalarını fiziksel olarak gerçekleştirmesi ile karakterizedir. Bu durum, potansiyel olarak tehlikeli davranışlara yol açabilir ve kişi kendine veya yatak partnerine zarar verebilir (Boeve vd., 2004). RBD tedavisinde klonazepam ve melatonin etkili olabilir. Güvenlik önlemleri alınarak, uyku sırasında yaralanmaları önlemek için ortam düzenlemeleri yapılmalıdır (Aurora vd., 2010).

Parasomniler, uyku sırasında ortaya çıkan anormal davranışlar ve olaylar olarak ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Bu bozuklukların tanı ve tedavisi, bireylerin uyku düzenlerini ve genel sağlık durumlarını iyileştirmek için kritiktir.

2.2.4.6. Huzursuz Bacaklar Sendromu

Huzursuz Bacaklar Sendromu (RLS), bacaklarda rahatsızlık hissi ve hareket ettirme ihtiyacı ile karakterize edilen nörolojik bir bozukluktur. Bu durum genellikle akşamları veya gece yatarken ortaya çıkar ve uyku düzenini olumsuz etkileyerek yaşam kalitesini düşürür. RLS'nin patofizyolojisi tam olarak anlaşılammış olsa da, dopaminerjik sistemdeki

disfonksiyon ve demir metabolizmasındaki bozukluklar önemli faktörler olarak kabul edilir (Allen vd., 2003).

Pramipeksol ve Ropinirol gibi dopamin agonistleri, RLS semptomlarını hafifletmede etkilidir. Ancak uzun süreli kullanımda yan etkiler ve tedaviye tolerans gelişebilir (Silber vd., 2003). Demir eksikliği tespit edilen hastalarda oral veya intravenöz demir takviyeleri, semptomların iyileşmesine yardımcı olabilir (Earley, 2004). Gabapentin ve Pregabalin, özellikle dopamin agonistlerine yanıt vermeyen hastalarda etkili olabilir (Happe vd., 2003).

Huzursuz Bacaklar Sendromu, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir nörolojik bozukluktur. Tanı ve tedavi süreçleri, hastanın semptomlarını yönetmeye ve yaşam kalitesini artırmaya yönelik olmalıdır.

2.2.5. DEHB’li Çocuklarda Uyku Bozuklukları

DEHB olan bireylerde uyku bozuklukları oldukça yaygındır. Araştırmalar, DEHB tanısı alan çocukların yaklaşık %25-50'sinin uyku sorunları yaşadığını göstermektedir (Hvolby, 2015). Bu uyku bozuklukları arasında uykusuzluk (insomnia), huzursuz bacak sendromu (RLS), uyku apnesi ve düzensiz uyku-uyanıklık döngüleri yer almaktadır (Cortese vd., 2009).

DEHB olan bireylerde en sık görülen uyku bozukluğu uykusuzluktur. Bu bireyler genellikle uykuya dalmada güçlük, sık uyanma ve sabahları dinlenmemiş hissetme gibi sorunlar yaşarlar (Owens, 2005). Uykusuzluk, DEHB'nin belirtilerini şiddetlendirebilir ve bireylerin dikkat ve konsantrasyonlarını daha da zorlaştırabilir (Cortese vd., 2009).

DEHB olan bireylerde huzursuz bacak sendromu (RLS) prevalansı genel nüfusa göre daha yüksektir. RLS, bacaklarda rahatsız edici hislerin ortaya çıkması ve bu hislerin hareket ettirme isteği ile hafifletilmesi ile karakterizedir. Bu durum, uykuya dalma ve uykuda kalma zorluklarına yol açarak uyku kalitesini düşürebilir (M. A. Picchiatti & Picchiatti, 2008).

Uyku apnesi, uyku sırasında tekrarlayan solunum duraklamaları ile karakterizedir ve DEHB olan bireylerde yaygın olarak görülür. Uyku apnesi, oksijen seviyelerinin düşmesine ve uyku bölünmelerine yol açarak gün içi uyku hali ve yorgunluğa neden olabilir. Uyku apnesi olan DEHB'li çocuklarda hiperaktivite ve dikkat sorunları daha belirgin olabilir (O'Brien vd., 2003).

DEHB olan bireylerde biyolojik saatlerin düzensizliği de sık görülür. Bu bireyler genellikle geç yatma ve geç kalkma eğilimindedirler, bu da sosyal jet lag olarak bilinen durumu yaratabilir. Düzensiz uyku-uyanıklık döngüleri, okul ve iş performansını olumsuz etkileyebilir (Bijlenga vd., 2019).

Uyku bozuklukları, DEHB belirtilerini şiddetlendirebilir ve bireylerin yaşam kalitesini düşürebilir. Yetersiz uyku, dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerde bozulmalara yol açarak DEHB belirtilerini daha da kötüleştirebilir (Owens, 2005). Bu nedenle, DEHB olan bireylerde uyku bozukluklarının teşhisi ve tedavisi, DEHB yönetiminin önemli bir parçasıdır (Cortese vd., 2009).

DEHB ve uyku bozukluklarının yönetiminde birden fazla tedavi yaklaşımı kullanılabilir. Melatonin gibi farmakolojik tedaviler, uykuya dalmayı kolaylaştırabilir ve uyku kalitesini artırabilir (Van Der Heijden vd., 2007). Davranışsal müdahaleler ve uyku hijyeni eğitimi de uyku bozukluklarının yönetiminde etkili olabilir (Cortese vd., 2009).

2.3. Kronotip

2.3.1. Kronotip Tanımı

Kronotip, bir bireyin biyolojik saatine göre gün içerisindeki uyku ve uyanıklık döngülerinin düzenlendiği, sabah veya akşam insanı olma eğilimlerini belirleyen bir özelliktir. Bu biyolojik saat, insanların günlük faaliyetlerini ve verimliliklerini doğrudan etkileyen içsel ritimlere dayanır. Kronotip kavramı ilk olarak Alman biyolog Jürgen Aschoff tarafından tanımlanmış ve daha sonra detaylandırılmıştır (Roenneberg vd., 2003).

Kronotip, genetik faktörler ve çevresel etkenlerin bir kombinasyonu olarak belirlenir. Genetik açıdan, CLOCK ve PER genleri, bireylerin kronotiplerinde önemli rol oynar. Bu genler, sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir (Takahashi vd., 2008). Ayrıca, melatonin salgısı ve ışık maruziyeti gibi çevresel faktörler de kronotipi etkileyebilir (Duffy & Wright, 2005).

Kronotip, bireylerin genel sağlık durumları üzerinde de önemli etkiler yapabilir. Araştırmalar, akşamcıların, sabahçılara göre daha yüksek oranda uyku bozuklukları, depresyon ve anksiyete gibi mental sağlık sorunları yaşama eğiliminde olduğunu göstermektedir

(Merikanto vd., 2013). Ayrıca, kronotipin iş performansı, akademik başarı ve sosyal etkileşimler üzerinde de belirgin etkileri vardır (Preckel vd., 2011).

Toplumun genel iş ve okul saatleri, genellikle sabahçı kronotipine daha uygun bir şekilde düzenlenmiştir. Bu durum, akşamcı kronotipine sahip bireyler için uyumsuzluk yaratabilir ve bu bireylerin yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir (Roenneberg vd., 2012).

Kronotip, bireylerin biyolojik saatine göre günlük uyku ve uyanıklık döngülerini belirleyen önemli bir özelliktir. Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile şekillenen kronotip, bireylerin sağlık, iş performansı ve sosyal yaşamları üzerinde önemli etkiler yapar. Toplumun genel iş ve okul saatlerinin sabahçı kronotipe göre düzenlenmiş olması, akşamcı bireyler için uyumsuzluk yaratabilir ve bu durumun bireysel ve toplumsal düzeyde ele alınması önemlidir.

2.3.2. Kronotip Türleri

Kronotip, bireylerin biyolojik saatlerine göre günlük ritimlerini belirleyen önemli bir faktördür ve bu ritim, kişinin uyku ve uyanıklık saatlerine, enerji seviyelerine ve genel yaşam tarzına yansır. Kronotipler genel olarak üç ana kategoriye ayrılır: sabahçı, akşamcı ve ara tip. Bu kategoriler, bireylerin günlük aktivitelerini ne zaman gerçekleştirdiklerine ve hangi saatlerde en verimli olduklarına göre belirlenir.

Sabahçı kronotipe sahip bireyler, sabah saatlerinde uyanmayı ve bu saatlerde aktif olmayı tercih ederler. Bu kişiler, genellikle erken saatlerde enerji seviyelerinin en yüksek olduğu ve sabahları daha verimli çalıştıkları bir ritme sahiptirler (Adan vd., 2012). Sabahçılar, erken kalkmanın yanı sıra, akşam saatlerinde daha erken uykuya dalma eğilimindedirler ve sosyal etkinlikleri de genellikle günün erken saatlerine yayılır. Bu bireyler, toplumun genel iş ve okul saatlerine daha iyi uyum sağlarlar, çünkü bu saatler genellikle sabahçı kronotipe uygun şekilde düzenlenmiştir (Roenneberg vd., 2003).

Akşamcı kronotipe sahip bireyler, gece geç saatlerde aktif olma eğilimindedirler ve genellikle geç saatlere kadar uyanık kalmayı tercih ederler (Adan vd., 2012). Bu bireyler, sabahları uyanmakta zorlanabilirler ve günün ilerleyen saatlerinde enerji seviyeleri artar. Akşamcılar, genellikle gece geç saatlerde çalışmayı ve sosyal etkinliklere katılmayı tercih

ederler. Bu durum, akşamcı bireylerin toplumun genel iş ve okul saatlerine uyum sağlamasını zorlaştırabilir ve kronik uyku yoksunluğuna yol açabilir (Roenneberg vd., 2003).

Ara tip kronotipe sahip bireyler, sabahçı ve akşamcı kronotipler arasında bir yerlerde bulunurlar. Bu bireylerin uyku-uyanıklık döngüleri daha esnektir ve hem sabah hem de akşam saatlerinde uyum sağlama kapasiteleri daha yüksektir (Adan vd., 2012). Ara tip bireyler, genellikle ne sabah çok erken ne de gece çok geç saatlerde enerji zirvesi yaşarlar; bunun yerine, günün ortalarına doğru dengeli bir enerji dağılımı sergilerler. Bu özellikleri, orta tip bireylerin geniş bir yelpazede farklı yaşam tarzlarına ve iş düzenlerine uyum sağlamalarını kolaylaştırır (Roenneberg vd., 2003).

Kronotiplerin bireylerin sağlık durumları üzerinde de önemli etkileri vardır. Sabahçılar, genel olarak daha düzenli uyku alışkanlıklarına sahip olduklarından, uyku bozuklukları, depresyon ve anksiyete gibi mental sağlık sorunları yaşama olasılıkları daha düşüktür (Merikanto vd., 2013). Akşamcılar ise, düzensiz uyku saatleri ve sosyal jetlag nedeniyle daha yüksek oranda bu tür sağlık sorunlarıyla karşılaşabilirler. Orta tip bireyler ise, uyku düzenleri ve genel sağlık durumları açısından daha dengeli bir profil sergilerler (Preckel vd., 2011).

Kronotip, bireylerin biyolojik saatine göre günlük ritimlerini belirleyen önemli bir faktördür ve sabahçı, akşamcı ve orta tip olarak üç ana kategoriye ayrılır. Her bir kronotipin kendine özgü uyku-uyanıklık döngüleri, enerji seviyeleri ve yaşam tarzları vardır. Kronotiplerin sağlık ve yaşam kalitesi üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır ve bu etkilerin bireyler ve toplum tarafından dikkate alınması önemlidir.

2.3.3. Kronotip Ölçümü

Kronotipin doğru bir şekilde ölçülmesi, bireylerin uyku düzenlerinin ve günlük ritimlerinin anlaşılması açısından büyük önem taşır. Kronotip ölçümünde çeşitli yöntemler ve araçlar kullanılır.

Kronotip ölçümünde en yaygın kullanılan yöntemlerden biri, bireylerin kendi uyku ve uyanıklık alışkanlıklarını raporladıkları anketlerdir. Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) ve Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ), bu alanda sıkça kullanılan iki önemli anket türüdür. MEQ, bireylerin sabah ya da akşam insanı olup olmadıklarını belirlemek için

kullanılan bir öz bildirim anketidir. Anket, bireylerin sabah kalkma ve akşam yatma saatleri, gün içindeki enerji seviyeleri ve verimlilikleri gibi çeşitli soruları içerir (Horne & Ostberg, 1976). MEQ, bireylerin kronotiplerini sabahçı, akşamcı veya orta tip olarak sınıflandırır. MCTQ, bireylerin biyolojik ritimlerini ve sosyal jetlag seviyelerini değerlendirmek için kullanılan bir diğer anket türüdür. Anket, bireylerin hafta içi ve hafta sonu uyku düzenlerini, uyanma ve yatma saatlerini, uyku süresini ve uyku kalitesini değerlendirir (Roenneberg vd., 2003). MCTQ, bireylerin gerçek biyolojik ritimlerini ve sosyal çevrelerinin bu ritim üzerindeki etkilerini belirlemede oldukça etkilidir.

Aktigrafi, bireylerin uyku ve aktivite düzenlerini objektif olarak ölçen bir yöntemdir. Bireyler, genellikle bileklerine taktıkları aktigraf cihazları ile belirli bir süre boyunca (genellikle birkaç gün ila birkaç hafta) uyku ve uyanıklık döngülerini kaydederler. Aktigraf cihazları, hareket sensörleri aracılığıyla bireylerin aktivitelerini kaydeder ve bu veriler, uyku süreleri, uyku kalitesi ve günlük aktivite seviyeleri hakkında bilgi sağlar (Ancoli-Israel vd., 2003).

Kronotip ölçümünde biyokimyasal yöntemler de kullanılabilir. Melatonin ve kortizol hormonlarının seviyeleri, bireylerin biyolojik saatleri hakkında bilgi verir. Melatonin, karanlıkta salgılanan bir hormon olup uyku düzeninin önemli bir belirteçidir. Kortizol ise sabah saatlerinde yüksek, akşam saatlerinde düşük seviyelerde salgılanan bir hormondur (Dijk & Archer, 2009). Bu hormonların günlük ritimleri, bireylerin kronotiplerinin objektif olarak belirlenmesine yardımcı olabilir.

Poligrafi ve polisomnografi, uyku laboratuvarlarında yapılan detaylı uyku analizleridir. Bu yöntemler, bireylerin uyku evrelerini, uyku sırasında meydana gelen fizyolojik değişiklikleri ve uyku kalitesini ölçer. Polisomnografi, elektroensefalogram (EEG), elektrookülogram (EOG), elektromyogram (EMG) ve kardiyorespiratuvar ölçümleri içerir (Berry vd., 2015). Bu yöntemler, özellikle uyku bozukluklarının tanısında ve kronotipin detaylı analizinde kullanılır.

2.3.4. Kronotip ve DEHB

DEHB ve kronotip arasındaki ilişki, son yıllarda araştırmacıların dikkatini çekmiş ve bu iki faktör arasındaki etkileşim çeşitli çalışmalarda incelenmiştir.

Araştırmalar, DEHB'li bireylerin genellikle akşamcı kronotipe sahip olma eğiliminde olduklarını göstermektedir. Bu bireyler, geç saatlerde daha aktif ve uyanık olma eğilimindedirler ve sabahları uyanmakta zorlanabilirler (Coogan & McGowan, 2017). DEHB'li çocuklar ve ergenler, özellikle hafta içi okul saatlerinde uyku yoksunluğu yaşayabilirler, bu da dikkat ve performans problemlerine yol açabilir.

DEHB tedavisinde kronoterapi, yani biyolojik saatle uyumlu bir tedavi yaklaşımı, önemli bir yere sahiptir. Kronotip dikkate alınarak yapılan tedavi düzenlemeleri, DEHB'li bireylerde uyku kalitesini artırabilir ve günlük işlevselliği iyileştirebilir (Gamble vd., 2013). Örneğin, sabahçı kronotipe sahip bireyler için erken saatlerde ilaç tedavisi daha etkili olabilirken, akşamcı kronotipe sahip bireyler için akşam saatlerinde yapılan düzenlemeler daha faydalı olabilir.

Sosyal jetlag, bireylerin biyolojik saatleri ile sosyal zaman dilimleri arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanan bir durumdur. DEHB'li bireylerde, özellikle akşamcı kronotipe sahip olanlarda, sosyal jetlag daha yaygın olarak görülür. Bu durum, uyku yoksunluğuna, dikkat eksikliğine ve günlük işlevsellikte azalmaya yol açabilir (Langberg vd., 2013). Sosyal jetlag, DEHB semptomlarının şiddetlenmesine neden olabilir ve bu nedenle bu bireylerde uyku ve günlük ritimlerin düzenlenmesi önemlidir.

Kronotip, DEHB'li bireylerin uyku düzenleri ve günlük işlevsellikleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. DEHB'li bireylerde yaygın olarak görülen akşamcı kronotip, uyku bozuklukları ve sosyal jetlag gibi sorunları beraberinde getirebilir. Bu durum, DEHB semptomlarının şiddetlenmesine ve bireylerin yaşam kalitesinin düşmesine yol açabilir. DEHB tedavisinde kronotipin dikkate alınması, bireylerin uyku kalitesini ve genel işlevselliklerini iyileştirebilir.

2.4. Melatonin

2.4.1. Melatonin Genel Bilgiler

Melatonin, dermatolog Aaron Lerner tarafından 1958 yılında sığır pineal bezinden izole edilmiş ve karakterize edilmiştir (Lerner vd., 1960). Melatonin'in ana kaynağı Pineal bezdir.

İkincil kaynakları arasında ise retina, bağırsak, deri, trombositler ve kemik iliği sayılabilir (Bubenik, 2002; Cardinali vd., 2003; Champier vd., 1997; Liu vd., 2004; Slominski vd., 2002).

Melatonin, epifiz bezi tarafından sentezlenen ve uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde kritik rol oynayan bir hormondur. Melatonin sentezi, serotonin metabolizmasından köken alır ve birkaç enzimatik basamağı içerir. Melatonin sentezi, triptofan adlı amino asidin serotonin adı verilen nörotransmittere dönüştürülmesiyle başlar. Bu dönüşüm, triptofan hidroksilaz enzimi aracılığıyla 5-hidroksitriptofan üretimini içerir. Daha sonra aromatik L-amino asit dekarboksilaz (AADC) enzimi bu maddeyi serotonine çevirir. Serotonin, melatonin sentezinin ana öncül maddesidir (Claustrat vd., 2005). Serotonin, AANAT enzimi aracılığıyla N-asetilserotonine dönüştürülür. Bu enzim, melatonin sentezinde hız sınırlayıcı basamaktır ve karanlıkta aktivitesi artarak melatonin üretiminin gece boyunca yükselmesine neden olur. Bu süreç, vücudun karanlığa yanıt olarak melatonin üretimini artırmasının temel mekanizmasıdır (Simonneaux & Ribelayga, 2003). Hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT) enzimi, N-asetilserotonini melatonine dönüştürerek süreci tamamlar. Bu son adım, melatonin üretiminin tamamlandığı ve hormonun kana salındığı adımdır (Reiter vd., 2014).

Melatonin salınımı, beyin hipotalamusta bulunan suprakiazmatik çekirdek (SCN) adı verilen bölgesi tarafından kontrol edilir. SCN, vücudun ana sirkadiyen saati olarak işlev görür ve gün ışığına maruz kalma ile senkronize olur. Gün ışığının azalmasıyla retinadan gelen sinyaller SCN'ye iletilir, bu da epifiz bezine sinyal göndererek melatonin sentezini başlatır. Bu süreçte, SCN'nin sinyalleri sempatik sinir sistemi üzerinden epifiz bezine ulaşır ve norepinefrin salınımı melatonin üretimini uyarır. Karanlıkta norepinefrin salınımı artar, bu da AANAT enziminin aktivitesini artırarak melatonin üretimini tetikler (Andrade-Silva vd., 2014). Karanlık uyarısı pineal beze ulaşınca, norepinefrin hormonu pinealosit membranında bulunan adrenerjik reseptörlere bağlanır. Böylece bir reaksiyonlar serisi başlar. Pinealosit hücre membranlarında adenil siklaz aktivasyonu gerçekleşir. Bu da hücre içindeki c-AMP ve NAT enziminin artışına neden olur. Sonuçta melatonin sentez ve salınımı artar (Claustrat vd., 2005; Touitou, 2001). Özellikle gece saat 23:00–05:00 sıralarında melatonin salgılanması zirve yapar ve kandaki konsantrasyonu 3-10 kat artar (Çam & Erdoğan, 2003). Melatonin salınımı özel bir sirkadiyen ritime sahiptir. Salınım 21.00-22.00 saatlerinde artmaya başlar, 02.00-04.00 saatleri arasında pik düzeye ulaşır. 05.00-07.00 saatleri arasında azalmaya başlar ve 07.00'den sonra bazal

seviyelere düşer. Melatoninin kan konsantrasyonu gündüz saatlerinde yaklaşık 0-20 pg/dl düzeylerinde iken, gece saatlerinde 50-200 pg/dl düzeylerine yükselir. Gece boyunca ortalama 30 mg melatonin sentezlenir (Claustrat vd., 2005; Çam & Erdoğan, 2003; Mollaoglu & Özgüner, 2005).

Melatonin, karaciğerde sitokrom P450 enzimleri tarafından 6-hidroksimelatonin formuna metabolize edilir. 6-hidroksimelatonin, glukuronid veya sülfat ile konjuge edilerek idrarla atılan 6-sülfatoksimeatonin (6-SM) formuna dönüştürülür. İdrardaki 6-SM düzeyleri, melatonin metabolizmasının bir göstergesi olarak kabul edilir ve uyku düzeni ile melatonin sentezi hakkında bilgi sağlar (Claustrat vd., 2005).

Melatonin, yüksek lipid ve su çözünürlüğü (oktanol/su bölünme katsayısı 13) gösterir ve bu, hücre zarlarından geçişini kolaylaştırır (Pardridge & Mietus, 1980). Dolaşıma salındıktan sonra tükürük, idrar, beyin omurilik sıvısı, preovülatuar folikül, meni, amniyotik sıvı ve süt gibi çeşitli sıvılar, dokular ve hücrel bölmelere erişim sağlar. Melatoninin pineal bezde depolanmaması nedeniyle, plazma hormon profili pineal aktiviteyi doğru bir şekilde yansıtır (Reiter, 1991).

Melatonin düzeyleri ııı, gel-git ve β -blokör ilaçlar gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir. β -blokör ilaçların, β 1-adrenerjik reseptörler aracılığı ile melatonin sentez ve salınımını azalttığı düşünülmektedir. Ayrıca β -blokörlerin nokturnal melatonin seviyelerini azaltarak, oral melatonin kullanımı ile önlenebileceği söylenen uyku düzensizliklerine neden olabileceği bildirilmektedir (Claustrat vd., 2005; Stoschitzky & Maier, 1999; Touitou, 2001).

Melatonin miktarının %60-70'i kanda albumine bağlı olarak dolaşır ve yarı ömrü 3-45 dakika kadardır (Macchi & Bruce, 2004; Touitou, 2001). Melatoninin temel olarak metabolize edildiği yer karaciğerdir. En önemli metaboliti 6-hidroksimelatonin'dir. 6- hidroksimelatonin konjugasyona uğrar ve çeşitli metabolitleri ortaya çıkar. İdrardaki başlıca metaboliti 6-hidroksimelatonin sülfat'tır. Bu metabolit, melatonin konsantrasyonu ile yakın ilişkilidir. Melatonin metabolitlerinin yaklaşık olarak %50-80'i sülfat deriveleri ve %5-30'u glukronid deriveleri şeklindeki idrar yoluyla atılmaktadır. Melatoninin yaklaşık olarak %1'lik kısmı ise değişmeden atılır (Cardinali & Pévet, 1998; Claustrat vd., 2005; Macchi & Bruce, 2004; Nowak & Zawilska, 1998).

Melatonin ile ilgili insan ve memelilerde G protein bağı (G protein coupled receptor) iki farklı reseptör bulunmuştur. Bu reseptörler MT1 ve MT2 olarak tanımlanmıştır. Ayrıca amfibi ve kuşlarda MT3 reseptörü bulunmuştur. MT1 reseptörlerine hipofizin pars tuberalis kısmında ve hipotalamusun suprakiazmatik nukleusunda rastlanmıştır. MT2 reseptörü ise retinada bulunur. Ayrıca MT1 ve MT2 reseptörlerinin serebellumda, retinal yollarda ve ganglion hücrelerinde de bulunduğu bildirilmiştir. Bu reseptörlerin pineal glandan melatonin hormonunun sirkadiyen salınımı ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Boutin vd., 2005; Reppert, 1997; Sugden vd., 2004).

2.4.2. Melatonin İşlevleri

Melatoninin ana fizyolojik işlevleri hormonal özellikleriyle ilişkilidir, ancak retinada veya bağırsakta olduğu gibi otokrin veya parakrin özellikler de gösterebilir (D. Tan vd., 2003).

Melatoninin en bilinen işlevi uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesidir. Gece karanlığında melatonin seviyeleri artar ve bu, uykuya dalmayı kolaylaştırır. Gündüz saatlerinde ise melatonin seviyeleri düşer, bu da uyanıklık halini destekler. Bu ritmik değişiklikler, sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar (Thompson, 1995). Melatonin, güçlü bir antioksidan olarak işlev görür ve serbest radikallerin zararlı etkilerini nötralize eder. Bu antioksidan özellikler, melatoninin hücre hasarını önlemesine ve yaşlanma sürecini yavaşlatmasına yardımcı olur (D. Tan vd., 2003). Melatonin, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde de önemli bir rol oynar. Melatonin, bağışıklık hücrelerinin aktivitesini artırarak enfeksiyonlara karşı koruma sağlar ve inflamatuvar yanıtları modüle eder (Carrillo-Vico vd., 2005). Melatonin, hücresel enerji metabolizmasını destekler. Mitokondri fonksiyonlarını iyileştirir ve enerji üretimini artırır. Bu, özellikle kas hücreleri ve beyin hücreleri gibi yüksek enerji ihtiyacı olan hücrelerde önemli bir etkidir (D.-X. Tan & Reiter, 2019). Bazı çalışmalar, melatoninin kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ettiğini ve anti-kanserojenik etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Melatonin, tümör hücrelerinin apoptotik ölümünü teşvik ederek kanserin yayılmasını engelleyebilir (Hill vd., 2011). Melatonin, gastrointestinal sistemde de önemli işlevler üstlenir. Mide asidinin salgılanmasını düzenler, bağırsak hareketlerini artırır ve gastrointestinal mukozanın korunmasına yardımcı olur (Bubenik, 2002).

Melatonin, sadece uyku düzenlemesi ile sınırlı kalmayan, geniş bir yelpazede fizyolojik işlevleri olan çok yönlü bir hormondur. Antioksidan özelliklerinden bağışıklık sistemine, enerji metabolizmasından kanser önleyici etkilerine kadar birçok alanda vücut sağlığını destekler. Melatoninin bu çok yönlü işlevleri, onu biyomedikal araştırmalar için önemli bir konu haline getirmektedir.

2.4.3. Melatonin'in Ruhsal Bozukluklarla İlişkisi

Uyku düzenlemesindeki iyi bilinen işlevinin ötesinde, son araştırmalar melatoninin çeşitli ruhsal bozukluklar üzerindeki önemli etkisini vurgulamıştır. Melatonin ve ruh sağlığı arasındaki karmaşık ilişkiyi anlamak, potansiyel terapötik yaklaşımlar hakkında yeni bilgiler sunabilir.

Depresyon, dünya genelinde en yaygın ruh sağlığı bozukluklarından biridir ve kalıcı üzüntü ve daha önce ödüllendirici veya zevkli aktivitelerde ilgi veya keyif kaybı ile karakterizedir. Birçok çalışma, melatonin düzensizliği ile depresyon arasında bir bağlantı olduğunu önermiştir. Örneğin, majör depresif bozukluğu olan bireylerde melatonin salgısının azaldığı gözlemlenmiştir (Germain & Kupfer, 2008). Ek olarak, melatonin takviyeleri, sirkadiyen ritim dengesini geri kazandırarak depresif semptomları iyileştirme potansiyeline sahiptir (Hickie & Rogers, 2011). Bipolar bozukluk, depresif düşüklerden manik yükseklerine kadar değişen ruh hali dalgalanmaları ile karakterizedir ve melatonin düzensizliği ile de ilişkilendirilmiştir. Araştırmalar, bipolar bozukluğu olan bireylerin özellikle manik dönemlerde anormal melatonin seviyelerine sahip olabileceğini göstermektedir (Nurnberger vd., 2000).

Şizofrenide hormonların sirkadiyen ritimleri hakkında çok az bilgi mevcuttur ve melatonin ile şizofreni arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Sandik ve arkadaşlarının çalışması, subnormal plazma melatonin seviyesinin, serebral atrofi ve ventriküler genişleme, negatif semptomlar, bozulmuş bilişsel ve psikoseksüel gelişim, ergenlikte başlangıç, nöroleptik ilaçlara zayıf yanıt ve olası artmış ekstrapiramidal semptom riski ile karakterize edilen bir şizofreni alt grubunun bir belirteci olabileceğini öne sürmüştür (Sandyk, R., & Kay, S. R., 1990). Monteleone ve arkadaşları, ilaçsız şizofreniklerin plazma melatonin seviyelerindeki gece artışının belirgin şekilde azaldığını ve psikotik semptomatolojiyi önemli ölçüde iyileştiren kronik antipsikotik tedavinin melatonin salgı düzenini

değiştirmedini bulmuşlardır. Pineal bezin biyosentetik aktivitesi kronik şizofrenide bozulmuş olmalı ve antipsikotik ilaçlarla başarılı tedavi melatonin üretiminde değişikliklere neden olmamaktadır (Monteleone, P. vd., 1997). Rao ve arkadaşlarının çalışması, 90 ilaçsız şizofrenik ve 25 nöroleptik tedavi gören şizofrenik hastanın kanında triptofan, prolaktin ve melatonin konsantrasyonlarında önemli bir faz kaymasını göstermiştir (Rao vd., 1994).

Melatonin ve ruhsal bozukluklar arasındaki ilişki karmaşık ve çok yönlüdür. Kanıtlar, melatonin düzensizliğinin depresyon, bipolar bozukluk, anksiyete bozuklukları, şizofreni gibi çeşitli ruh sağlığı durumlarının patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini önermektedir. Melatonin yollarını hedefleyen terapötik stratejiler, örneğin takviye veya ışık terapisi gibi, ruh sağlığı sonuçlarını iyileştirme potansiyeline sahiptir. Melatoninin ruh sağlığı üzerindeki etkilerinin altında yatan mekanizmaları tam olarak anlamak ve optimize edilmiş tedavi protokolleri geliştirmek için daha fazla araştırma gereklidir.

2.4.4. Melatonin ve DEHB

DEHB'li bireylerde uyku bozuklukları yaygındır ve uykuya dalma, uykuda kalma ve dinlendirici uyku deneyimleme zorlukları sıkça bildirilir (Cortese vd., 2009). Sirkadiyen ritmi düzenlemeye yardımcı olan melatonin, bu uyku sorunlarını ele almak için incelenmiştir. Araştırmalar, DEHB'li bireylerde melatonin seviyelerinin değişebileceğini ve bu durumun uyku başlangıcında gecikme ve uyku kalitesinde azalmaya yol açabileceğini göstermiştir (Van Der Heijden, Smits, & Gunning, 2005).

Melatoninin etkisi, uyku düzenlemesinin ötesine geçerek, DEHB'de sıklıkla bozulan bilişsel işlevlere kadar uzanır. Çalışmalar, melatoninin, hafıza konsolidasyonu ve yürütücü işlevler için önemli olan uyku kalitesini iyileştirerek bilişsel performansı artırmada rol oynayabileceğini önermektedir (Smits vd., 2003). Melatonin takviyesi yoluyla iyileştirilen uyku, DEHB'li çocuklarda daha iyi dikkat, azalmış hiperaktivite ve gelişmiş akademik performansa yol açabilir (Hoebert vd., 2009).

Davranışsal düzenleme, DEHB'de temel bir zorluktur ve dürtülerin kontrol edilmesinde ve tutarlı davranışların sürdürülmesinde zorlukları içerir. Melatoninin sirkadiyen ritimleri dengelemedeki rolü, daha istikrarlı ruh hali ve davranış kalıplarına katkıda bulunabilir. Bazı çalışmalar, melatonin takviyesinin, uyku düzeninin normalleşmesi ve merkezi sinir sistemi

üzerindeki etkileri nedeniyle DEHB'li çocuklarda hiperaktivitenin azalmasına ve davranışsal düzenlemenin iyileşmesine yol açabileceğini göstermiştir (Van Der Heijden vd., 2007).

Melatoninin uyku bozukluklarını ele almadaki ve bilişsel işlevleri iyileştirmedeki potansiyel faydaları göz önüne alındığında, DEHB için ek bir tedavi olarak değerlendirilmektedir. Melatoninin, stimülanlar ve stimülan olmayanlar gibi geleneksel DEHB ilaçlarıyla kombinasyonu, hem temel DEHB belirtilerini hem de ilişkili uyku sorunlarını ele alarak genel tedavi etkinliğini artırabilir (Weiss, M. D. vd., 2006). Bu bütünleştirici yaklaşım, DEHB'nin daha iyi yönetilmesine ve etkilenen bireylerin yaşam kalitesinin artmasına yol açabilir.

Melatonin ve DEHB arasındaki ilişki çok yönlüdür ve uyku düzenlemesi, bilişsel iyileştirme ve davranışsal stabilizasyonu içerir. Kanıtlar, melatonin takviyesinin uyku bozukluklarını yönetmek, bilişsel işlevleri iyileştirmek ve DEHB'li bireylerde davranışsal düzenlemeyi desteklemek için yararlı olabileceğini önermektedir. Ek bir tedavi olarak melatonin, DEHB yönetimi için daha kapsamlı bir yaklaşım vaat etmektedir. Melatoninin DEHB üzerindeki etkilerinin altında yatan mekanizmaları tam olarak anlamak ve klinik uygulamada kullanımını optimize etmek için daha fazla araştırma gereklidir.

Çalışmamızda DEHB tanısı almış çocuklar ile kontrol grubunda 24 saatlik idrarda total 6-Hidroksi Melatonin Sülfat (6-OH MS) düzeylerini, kronotip özelliklerini ve uyku sorunlarını karşılaştırarak DEHB'nin fizyopatolojisinde melatonin düzeylerinin rolünü ve sirkadiyen ritim bozukluklarının etkilerini incelemeyi amaçladık.

Hipotez 1: DEHB tanısı olan çocuklarda 24 saatlik idrarda total 6-OH MS düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük düzeyde olması

Hipotez 2: DEHB tanısı olan çocuklarda akşamcıl tip kronotip özelliklerinin baskın olması

Hipotez 3: DEHB tanısı olan çocuklarda kronotip özellikleri ve uyku sorunları ile 24 saatlik idrarda total 6-OH MS düzeylerinin ilişkili olması

Hipotez 4: DEHB tanısı olan çocuklarda kontrol grubuna kıyasla uyku bozukluklarının sık komorbiditesi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'nde ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'nde gerçekleştirilmiştir.

Çalışma için yapılan etik kurul başvurusu, 1 Eylül 2023 tarih ve 2023/4486 karar numarası ile Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışma için gerekli finansal destek Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 24TU18004 numaralı proje ile sağlanmıştır.

3.1. Araştırmanın Örneklemi

3.1.1. DEHB Grubu

DEHB grubunu, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'nde DSM-5' e göre DEHB tanısı alan 11-17 yaş arası 90 çocuk oluşturmuştur. Çalışmaya davet edilen aileler ve çocuklar çalışma hakkında bilgilendirilmiş, yazılı onamları alınmıştır.

DEHB Grubu Dahil Edilme Kriterleri;

- 7-17 yaş aralığında olması,
- DSM-5 tanı kriterlerine göre Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu tanısı almış olması,
- Hastanın anne ya da baba ile görüşmeye gelmiş olması,
- Ebeveynlerden çalışmaya katılım için sözlü ve yazılı onam alınmış olması,
- Okuma ve yazma bilmesi

DEHB Grubu Dışlama Kriterleri;

- Kronik bir bedensel, metabolik, genetik, respiratuar, nörolojik veya gastrointestinal sistem hastalığının olması (Ör: Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, Epilepsi, Serebral Palsi, Çölyak vb.),
- Şiddetli kafa travması ya da organik beyin hasarının olması,

- Son 3 ay içerisinde psikiyatrik ilaç tedavisi almış olması,
- Eşlik eden Psikiyatrik tanısının olması,
- Son bir hafta içerisinde enfeksiyon öyküsünün olması.

3.1.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubunu, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları AD Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran 7-17 yaş arası DEHB, başka bir psikiyatrik bozukluğu ya da fiziksel hastalığı bulunmayan gönüllü 60 çocuk oluşturmuştur. Çalışmaya davet edilen aileler ve çocuklar çalışma hakkında bilgilendirilmiş, yazılı onamları alınmıştır.

Kontrol Grubu Dahil Edilme Kriterleri:

- 7-17 yaş aralığında olması,
- DSM-5'e göre DEHB tanısı almaması,
- Ebeveyn ile görüşmeye gelmiş olması,
- Ebeveynden çalışmaya katılım için sözlü ve yazılı onam alınması,
- Okuma ve yazma bilmesi

Kontrol Grubu Dışlama Kriterleri:

- Kronik bir bedensel, metabolik, genetik, respiratuar, nörolojik hastalık veya gastrointestinal sistem hastalığının olması, (Ör: Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, Epilepsi, Serebral Palsi, Çölyak vb.)
- Şiddetli kafa travması ya da organik beyin hasarının olması,
- Herhangi bir psikiyatrik bozukluk varlığı
- Son bir hafta içerisinde enfeksiyon öyküsünün olması.

3.2. Yöntem

DEHB grubu için Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) kullanılarak psikiyatrik muayene tamamlanmıştır. Görüşme yapan klinisyen tarafından hasta ile ilgili sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Araştırma kapsamındaki çocuk ve ergenlerin ebeveynleri tarafından katılımcılar hakkında Atilla Turgay Çocuk ve Ergenlerde Davranım

Bozuklukları için DSM IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği, Çocukluk Dönemi Kronotip Anketi ve Çocuklar İçin Uyku Bozukluğu Ölçeği doldurulmuştur.

Kontrol grubu için DEHB grubu ile benzer şekilde, (ÇDŞG-ŞY-T) kullanılarak psikiyatrik muayene tamamlanmıştır. Görüşme yapan klinisyen tarafından hasta ile ilgili sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Araştırma kapsamındaki çocuk ve ergenlerin ebeveynleri tarafından katılımcılar hakkında Atilla Turgay Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği, Çocukluk Dönemi Kronotip Anketi ve Çocuklar İçin Uyku Bozukluğu Ölçeği doldurulmuştur.

Hasta ve kontrol grubundaki tüm çocuklardan 24 saatlik idrar toplanmıştır.

3.3. Veri Toplama ve Ölçüm Araçları

3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmacılar tarafından çalışmanın tasarımına uygun bir şekilde gönüllü katılımcıların yaşı, cinsiyeti, kardeş sayısı, okuduğu sınıf, okul başarısı, aile yapısı, ailenin ekonomik durumu, anne ve babanın eğitim durumu, anne ve babanın mesleği, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü gibi bilgilere yönelik veri toplanması amacıyla hazırlanan formdur.

3.3.2. Atilla Turgay Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği

DSM-4 tanı ölçütlerine dayalı olarak geliştirilen ölçek, dikkatsizliği sorgulayan 9 madde, aşırı hareketliliği sorgulayan 6 madde, dürtüsellliği sorgulayan 3 madde, karşı olma bozukluğunu sorgulayan 8 madde ve davranım bozukluğunu sorgulayan 15 maddeden oluşmaktadır (Silva vd., 2005). Ölçek toplamda 41 maddeden oluşmakta olup, herbir maddenin şiddeti dördümlü Likert tipte puanlama ile ölçülür. Her madde 0=yok, 1=biraz, 2=fazla, 3=çok fazla şeklinde puanlanmakta ve bu sorular olguların ebeveynleri ve öğretmenleri tarafından doldurulmaktadır. Dikkat eksikliği tanısı için dikkatsizliği değerlendiren 9 maddeden en az 6'sının 2 veya 3 olarak; hiperaktivite-dürtüsellik tanısı için ilgili 9 maddeden en az 6'sının 2 veya 3 olarak; karşı olma karşı gelme bozukluğu tanısı için ilgili 8 maddeden en az 4'ünün 2 veya 3 olarak; davranım bozukluğu tanısı için ilgili 15 maddeden en az 3' ü 2 veya 3 olarak belirtilmiş

olması ve bunların en az 6 aydır devam ediyor olması gerekmektedir. Ercan ve arkadaşları ölçeğin Türkçe versiyonunu 2001 yılında çalışmışlardır (Ercan vd., 2001).

3.3.3. Çocukluk Dönemi Kronotip Anketi

Kronobiyoloji olarak bilinen sirkadiyen faz çalışmalarını, kronotipler arasındaki farkları ortaya koyar: Güvercinler (Sabahçılar) ve Baykuşlar (Akşamcılar). Kronotipleri belirlemek için mevcut birkaç test kullanılmaktadır. ÇDKA (Çocukluk Dönemi Kronotip Anketi), aile tarafından doldurulan, karışık formatta 27 sorudan oluşan, bir çok alanı sorgulayan, çocukların kronotipini belirlemeye yardımcı olan bir formdur. 17-26. maddeler sabahçılık/akşamcılık puanlarını belirlemeye yöneliktir. 17,18, 24 ve 25. maddeler ters madde olarak kodlanır. Ardından bu 10 sorunun puanları toplanır. Toplam puan 23 ve altında ise sabahçı, 24-32 arasındaysa ara form, 33 ve daha büyük ise akşamcı olarak değerlendirilir. Boş günlerdeki ortalama uyku miktarını (MSF), Sabahlık/Akşamlık skorunu (M/E) ve kronotip skorunu (CT) belirler. Türkçe için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2015 yılında Onur Burak Dursun ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Dursun vd., 2015).

3.3.4. Çocuklar İçin Uyku Bozukluğu Ölçeği

Bruni ve arkadaşları çocuk uykusu ile ilgili çeşitli davranışsal örüntüleri değerlendirmek amacıyla 1996 yılında geliştirmiştir (Bruni vd., 1996). Yirmi altı maddeden oluşan Çocuklar İçin Uyku Bozukluğu Ölçeği (ÇUBÖ), çocuklarda özgül uyku bozukluklarını değerlendirmede, klinik tarama ve araştırmalarda kullanımında uygun bir uyku bozukluğu ölçümü sağlamak için tasarlanmıştır. Beşli Likert tipi ölçekte 1 'hiçbir zaman' anlamına gelirken, 5 'her zaman (günlük)' ile eşleşmektedir. Ölçek, çocuklar ve ergenler arasında en yaygın görülen, uykuya dalma ve uykuyu sürdürme sorunları, uykuda solunum bozuklukları, uyanma bozuklukları, uyku-uyanma geçiş bozuklukları, uykuda aşırı terleme ve aşırı uyku eğilimi bozuklukları olmak üzere altı uyku bozukluğu grubunu ayırt etme yeteneğine sahiptir. Ölçek çocuk adına anne-baba veya bakıcı tarafından doldurulur. Ölçeğin toplam puanı altı uyku bozukluğu alt boyutunun puanlarının toplanması ile hesaplanır. Yüksek puanlar, uyku bozukluklarının daha fazla olduğunu gösterir. Araştırmacılar 39 puanı bir kesme değeri olarak önermişlerdir. Türkçe için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2020 yılında Ezgi Ağadayı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Ağadayı vd., 2020).

3.4. İdrar Örneklerinin Toplanması ve Analizi

Çalışmaya katılan tüm bireylerden 24 saatlik idrar örnekleri toplandı. 24 saatlik idrar volümleri ölçüldü. Volümü ölçülen örneklerden 5 mL idrar Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) marka soğutmalı santrifüj cihazında 4 °C, 350 g hızda ve 10 dakika süreyle santrifüj edilerek idrar süpernatantları ayrıldı.

Melatonin Sülfat düzeyleri çalışılncaya kadar idrar örnekleri -80 °C’ de buzdolabında saklandı.

İdrar örneklerinde Melatonin Sülfat düzeyleri Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü.

3.5. İdrar Melatonin Sulfate Düzeyinin Ölçümü

İdrar Melatonin Sülfat düzeyinin ölçümü için, İnsan Melatonin Sülfat (E-EL-H1726, Elabscience Biotechnology Co., Wuhan, Çin) kiti kullanıldı. İnsan Melatonin Sülfat düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanıldı. İdrar Melatonin Sülfat sonuçları absorban-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre “ng/mL” olarak hesaplandı.

İdrar Melatonin Sülfat düzeyleri 24 saatlik idrar volümleri ile standardize edildi. İdrar Melatonin Sülfat düzeyleri “µg/24 saat” olarak hesaplandı.

3.6. İstatiksel Analiz

Çalışmamızda istatistik analizler ve veriler için SPSS 25.0 programı (IBM Inc, Chicago, IL, USA) kullanılmıştır. Kategorik veriler yüzde (%) ve frekans (N), nicel veriler ise dağılım şeklinde göre ortalama (mean) ±standart sapma (SS) veya medyan (ortanca) şeklinde, IQR olarak ifade edildi. Nicel parametrelerin normallik özellikleri histogram analizleri, basıklık ve çarpıklık verileri, Q-Q plots ve Kolmogrov-Smirnov analizleri kullanılarak irdelendi. Nicel bulguların gruplar arası varyans homojenite özellikleri Levene’s Testi aracılığıyla incelendi. Parametrik varsayımların karşılanıp karşılanmaması durumuna göre (normal dağılım paternleri) veriler için uygun testler kullanıldı. Normal dağılılan parametreler için iki grup (bağımsız)

kıyaslaması için bağımsız (independent) örneklem t-testi, normal dağılmayan veriler için ise iki grup (bağımsız) karşılaştırması Mann-Witney U testi kullanıldı. Sonrasında yaş, cinsiyet ve VKİ'nin analiz sonuçlarına olası etkisini değerlendirmek için kovaryans analizi (ANCOVA) analizi yapıldı. Nicel parametrelerin korelasyon ilişkileri için Pearson veya Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. Çalışmamızda Tip-1 hata (α) değeri 0.05 (%5) ve p anlamlılık düzeyi $<0,05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Çocuklara ait Demografik Veriler

4.1.1. Yaş

Çalışmaya dahil edilen çocukların yaş dağılımı incelendiğinde, DEHB grubunda yer alan 90 katılımcının yaş ortalaması $10,89 \pm 2,86$ yıl olarak (minimum: 7 yıl, maksimum: 17 yıl); kontrol grubundaki 60 katılımcının yaş ortalaması ise $11,30 \pm 2,94$ yıl olarak (minimum: 7 yıl, maksimum: 17 yıl) bulundu. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,395$) (Tablo 1).

Tablo 1. Kontrol ve DEHB Gruplarının Yaş Özelliklerinin Karşılaştırılması

	DEHB (n:90) Ortalama \pm SS (Min.-Maks.)	KONTROL (n:60) Ortalama \pm SS (Min.-Maks.)	t	p*
YAŞ	$10,89 \pm 2,86$ (7-17)	$11,30 \pm 2,94$ (7-17)	-0,854	0,395

n=Olgu Sayısı, SS=Standart Sapma, Min.=Minimum, Maks.=Maksimum

* Bağımsız t-testi uygulanmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır.

4.1.2. Cinsiyet

Çalışmaya katılan çocukların cinsiyet dağılımı incelendiğinde, DEHB grubundaki 90 katılımcının %84,4'ünün erkek, %15,6'sının kız; kontrol grubundaki 60 katılımcının %71,7'sinin erkek, %28,3'ünün ise kız olduğu tespit edildi. DEHB ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,058$) (Tablo2).

Tablo 2. Kontrol ve DEHB Gruplarının Cinsiyet Özelliklerinin Karşılaştırılması

CİNSİYET	DEHB GRUBU		KONTROL GRUBU		χ^2	p*
	n	%	n	%		
Erkek	76	84,4	43	71,7	3,585	0,058
Kız	14	15,6	17	28,3		

n=Olgu sayısı, %=Olgu yüzdesi. * Ki kare testi uygulanmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır.

4.1.3. Antropometrik Ölçümler

Çalışmaya katılan bireylerin boy, vücut ağırlığı, VKİ ve VKİ percentil değerleri karşılaştırıldı.

DEHB grubundaki katılımcıların boy ortalaması $144,2 \pm 18,4$ cm (minimum: 110 cm, maksimum: 188 cm) olarak belirlenirken, kontrol grubundaki katılımcıların boy ortalaması $149,4 \pm 18,6$ cm (minimum: 115 cm, maksimum: 196 cm) olarak tespit edildi. Gruplar arasında boy farkı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,098$).

Vücut ağırlığı açısından değerlendirildiğinde, DEHB grubundaki katılımcıların ortalama ağırlığı $40,2 \pm 18,3$ kg (minimum: 18 kg, maksimum: 103 kg), kontrol grubundaki katılımcıların ise $43,0 \pm 18,5$ kg (minimum: 20 kg, maksimum: 95 kg) olarak bulundu. İstatiksel olarak gruplar arasında vücut ağırlığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,27$).

Vücut kütle indeksi (VKİ) ortalamaları ise DEHB grubunda $18,62 \pm 4,31$ kg/m² (minimum: 11,87 kg/m², maksimum: 34,31 kg/m²) olarak belirlenirken, kontrol grubunda $18,35 \pm 3,67$ kg/m² (minimum: 11,89 kg/m², maksimum: 27,58 kg/m²) olarak tespit edildi. DEHB grubu ile kontrol grubu açısından VKİ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,97$).

VKİ percentil değerleri incelendiğinde, DEHB grubunda ortalama $51,81 \pm 34,43$ (minimum: 0,02, maksimum: 99,94), kontrol grubunda ise ortalama $51,34 \pm 34,59$ (minimum: 0,02, maksimum: 99,54) olarak bulundu. DEHB grubu ile kontrol grubu açısından VKİ percentil değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,86$).

DEHB ve Kontrol Gruplarının antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3. Kontrol ve DEHB Gruplarının Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	DEHB	KONTROL	z	p*
	Ortalama±SS (Min.-Maks.)	Ortalama±SS (Min.-Maks.)		
BOY(cm)	144,2±18,4 (110-188)	149,4±18,6 (115-196)	-1,652	0,098
VÜCUT AĞIRLIĞI (kg)	40,2±18,3 (18-103)	43,0±18,5 (20-95)	-1,102	0,271
VÜCUT KÜTLE İNDEKSİ	18,62±4,31 (11,87-34,31)	18,35±3,67 (11,89-27,58)	-0,044	0,965
VÜCUT KÜTLE İNDEKSİ PERSENTİL	51,81±34,43 (0,02-99,94)	51,34±34,59 (0,02-99,54)	-0,176	0,860

cm=Santimetre, kg=Kilogram, SS=Standart Sapma, Min.=Minimum, Maks.=Maksimum

* Mann Whitney U testi uygulanmıştır. p<0.05 anlamlıdır

4.1.4. Eğitim Düzeyleri ve Okul Başarısı

Çalışmaya katılan bireylerin eğitim düzeyleri incelendiğinde, DEHB grubundaki 90 katılımcının %45,6'sının ilkokul, %40,0'ının ortaokul ve %14,4'ünün lise düzeyinde eğitim aldığı; kontrol grubundaki 60 katılımcının ise %40,0'ı ilkokul, %41,7'si ortaokul ve %18,3'ü lise düzeyinde eğitim aldığı tespit edildi. DEHB ve kontrol grubu arasında eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,73) (Tablo 4).

Tablo 4. Kontrol ve DEHB Gruplarının Eğitim Düzeylerinin Karşılaştırılması

	DEHB GRUBU		KONTROL GRUBU		χ^2	p*
	n	%	n	%		
İlkokul	41	45,6	24	40,0	0,621	0,733
Ortaokul	36	40,0	25	41,7		
Lise	13	14,4	11	18,3		

n=Olgu sayısı, %=Olgu yüzdesi.

* Ki kare testi uygulanmıştır. p<0.05 anlamlıdır.

Çalışmaya katılan bireylerin okul başarısı incelendiğinde, DEHB grubundaki 90 katılımcının %5,6'sının zayıf, %6,7'sinin ortanın altı (geçer), %10,0'ının orta, %30,0'ının iyi ve %47,8'inin pekiyi olduğu; kontrol grubundaki 60 katılımcının ise %0'ının zayıf, %1,7'sinin

ortanın altı (geçer), %6,7'sinin orta, %23,3'ünün iyi ve %68,3'ünün pekiyi olduğu tespit edildi. Okul başarısı açısından DEHB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,06) (Tablo 5).

Tablo 5. Kontrol ve DEHB Gruplarının Okul Başarılarının Karşılaştırılması

OKUL BAŞARISI	DEHB GRUBU		KONTROL GRUBU		χ^2	p*
	n	%	n	%		
Zayıf	5	5,6	0	0,0		
Ortanın Altı (Geçer)	6	6,7	1	1,7		
Orta	9	10,0	4	6,7	9,025	0,06
İyi	27	30,0	14	23,3		
Pekiye	43	47,8	41	68,3		

n=Olgu sayısı, %=Olgu yüzdesi.

* Ki kare testi uygulanmıştır. p<0.05 anlamlıdır.

4.2. Ailelere ait Sosyodemografik Veriler

Çalışmaya katılan bireylerin ailelerine ait sosyodemografik verileri değerlendirildi. Katılımcıların anne yaşı incelendiğinde DEHB grubundaki annelerin %57,8'i 21-40 yaş aralığındayken, kontrol grubunda ise bu oran %56,7; DEHB grubunda 41-50 yaş aralığındaki annelerin oranı %42,2, kontrol grubunda %30,0 olarak bulundu. Kontrol grubunda 51 yaş ve üzeri annelerin oranı %13,3 olarak tespit edildi, DEHB grubunda ise bu yaş aralığında anne mevcut değildi. Gruplar arasında anne yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.01).

Anne eğitim düzeylerinde bakıldığında ise DEHB grubundaki annelerin %32,2'si ilkokul mezunu iken, kontrol grubunda bu oran %10,0 olarak bulundu. Ortaokul mezunu annelerin oranı DEHB grubunda %20,0, kontrol grubunda ise %33,3 olarak belirlendi. Lise mezunu annelerin oranı DEHB grubunda %24,4, kontrol grubunda %23,3 olarak belirlendi. Üniversite mezunu annelerin oranı DEHB grubunda %22,2, kontrol grubunda ise %30,0 olarak

bulundu. Anne eğitim düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,02).

Çalışan annelerin oranı DEHB grubunda %26,7, kontrol grubunda %30,0 olarak bulundu. Çalışmayan annelerin oranı DEHB grubunda %73,3'ü, kontrol grubunda ise %70,0 olarak tespit edildi. Emekli anne her iki grupta da mevcut değildi. Anne mesleği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,66).

Katılımcıların baba yaşı değerlendirildiğinde, DEHB grubundaki babaların %44,4'ü 21-40 yaş aralığındayken, kontrol grubunda bu oran %31,7; 41-50 yaş aralığındaki babaların oranı DEHB grubunda %46,7, kontrol grubunda %40,0; 51 yaş ve üzeri babaların oranı DEHB grubunda %8,9, kontrol grubunda ise %28,3 olarak bulundu. Baba yaşı açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı (p<0.01).

DEHB grubundaki babaların %21,1'i ilkokul mezunu iken, kontrol grubunda bu oran %15,0; ortaokul mezunu babaların oranı DEHB grubunda %21,1 iken kontrol grubunda %21,7; lise mezunu babaların oranı DEHB grubunda %27,8, kontrol grubunda ise %28,3; üniversite mezunu babaların oranı DEHB grubunda %26,7, kontrol grubunda ise %35,0 olarak belirlendi. Baba eğitim düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,47). DEHB grubundaki babaların %88,9'u çalışmakta iken, kontrol grubunda bu oran %86,7'di olarak tespit edildi. Emekli baba oranı DEHB grubunda %6,7, kontrol grubunda ise %13,3 olarak bulundu. Baba mesleği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,11).

Grupların aile yapılarına bakıldığında DEHB grubundaki ailelerin %82,2'si çekirdek aile yapısına sahipken, kontrol grubunda bu oran %83,3 olarak bulundu. Geniş aile yapısına sahip olanlar DEHB grubunda %5,6, kontrol grubunda %13,3 oranında tespit edildi. Boşanmış aile oranı DEHB grubunda %12,2 iken, kontrol grubunda %3,3'tü. Ebeveyn kaybı her iki grupta da mevcut değildi. Aile yapısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,06).

Ailelerin toplam gelir düzeyleri incelendiğinde, DEHB grubundaki ailelerin %46,7'si 30.001 TL ve üzeri gelir seviyesine sahipken, kontrol grubunda bu oran %48,3; DEHB grubunda

17.001-30.000 TL gelir aralığında bulunan ailelerin oranı %38,9, kontrol grubunda ise %36,7; 10.001-17.000 TL aralığında bulunan ailelerin oranı DEHB grubunda %12,2, kontrol grubunda %15,0 olarak bulundu. 10.000 TL ve altı gelir düzeyine sahip aileler sadece DEHB grubunda %2,2 oranında mevcuttu. Aile toplam gelir düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,66) (Tablo 7).

Çalışmaya katılan bireylerin ailelerinde psikiyatrik hastalık öyküsü olup olmadığı incelendiğinde, DEHB grubundaki 90 katılımcının %74,4'ünde ailede herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmadığı görülmektedir. Kontrol grubunda ise bu oran %95 olarak belirlendi. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar incelendiğinde, DEHB grubunda %8,9 oranında annenin, %4,4 oranında babanın, %7,8 oranında kardeşin ve %4,4 oranında birden fazla aile üyesinin psikiyatrik hastalık öyküsü bulunduğu tespit edildi. Kontrol grubunda ise sadece %1,7 oranında annede ve %3,3 oranında kardeşte psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu belirlendi. Babada veya birden fazla aile üyesinde psikiyatrik hastalık öyküsü kontrol grubunda mevcut değildi. Bu veriler, DEHB grubundaki bireylerin ailelerinde psikiyatrik hastalık öyküsünün kontrol grubuna göre daha yaygın olduğunu göstermektedir. Ailede psikiyatrik hastalık açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,02) (Tablo 6).

Tablo 6. Kontrol ve DEHB Grupların Ailelerinin Psikiyatrik Hastalık Öyküsünün Karşılaştırması

AİLEDE PSİKİYATRİK HASTALIK ÖYKÜSÜ	DEHB GRUBU		KONTROL GRUBU		χ^2	p*
	n	%	n	%		
Yok	67	74,4	57	95	11,488	0,022
Anne	8	8,9	1	1,7		
Baba	4	4,4	0	0		
Kardeş	7	7,8	2	3,3		
Birden Fazla Aile Üyesi	4	4,4	0	0		

n=Olgu sayısı, %=Olgu yüzdesi.

* Ki kare testi uygulanmıştır. p<0.05 anlamlıdır.

Tablo 7. Kontrol ve DEHB Grupların Ailelerinin Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması

SOSYODEMOGRAFİK VERİLER	DEHB GRUBU		KONTROL GRUBU		p*	
	n	%	n	%		
Anne Yaşı	21-40	52	57,8	34	56,7	<0,01
	41-50	38	42,2	18	30,0	
	51 ve üzeri	0	0	8	13,3	
Anne Eğitim Düzeyi	Okuryazar Değil	1	1,1	2	3,3	0,018
	İlkokul Mezunu	29	32,2	6	10,0	
	Ortaokul Mezunu	18	20,0	20	33,3	
	Lise Mezunu	22	24,4	14	23,3	
	Üniversite Mezunu	20	22,2	18	30,0	
Anne Mesleği	Çalışmıyor	66	73,3	42	70,0	0,656
	Çalışıyor	24	26,7	18	30,0	
	Emekli	0	0	0	0	
Baba Yaşı	21-40	40	44,4	19	31,7	<0,01
	41-50	42	46,7	24	40,0	
	51 ve üzeri	8	8,9	17	28,3	
Baba Eğitim Düzeyi	Okuryazar Değil	3	3,3	0	0	0,468
	İlkokul Mezunu	19	21,1	9	15,0	
	Ortaokul Mezunu	19	21,1	13	21,7	
	Lise Mezunu	25	27,8	17	28,3	
	Üniversite Mezunu	24	26,7	21	35,0	
Baba Mesleği	Çalışmıyor	4	4,4	0	0	0,111
	Çalışıyor	80	88,9	52	86,7	
	Emekli	6	6,7	8	13,3	
Aile Yapısı	Çekirdek Aile	74	82,2	50	83,3	0,055
	Geniş Aile	5	5,6	8	13,3	
	Boşanma	11	12,2	2	3,3	
	Ebeveyn Kaybı	0	0	0	0	
Aile Toplam Gelir	0-10000 ₺	2	2,2	0	0	0,657
	10001-17000 ₺	11	12,2	9	15,0	
	17001-30000 ₺	35	38,9	22	36,7	
	30001 ve üzeri	42	46,7	29	48,3	

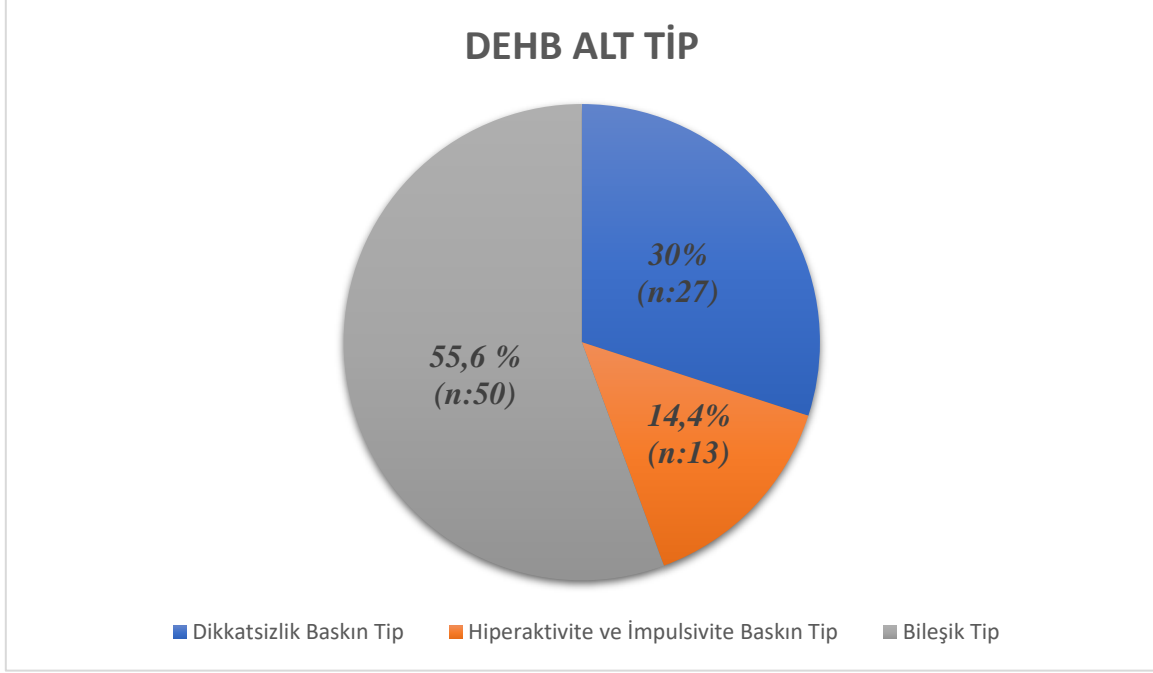
n=Olgu sayısı, %=Olgu yüzdesi.

* Ki kare testi uygulanmıştır. p<0.05 anlamlıdır.

4.3. DEHB Grubunun Klinik Özellikleri

Çalışmaya katılan DEHB (Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu) tanısı almış bireylerin alt tipleri incelendiğinde, katılımcıların %30,0'ının dikkatsizlik baskın tip olduğu, %14,4'ünün hiperaktivite ve impulsivite baskın tip olduğu, %55,6'sının ise bileşik tip olduğu tespit edildi (Şekil 1).

Şekil 1. DEHB Grubunun Klinik Özellikleri



n=Ölge sayısı

4.4. Ölçeklerden Elde Edilen Verilerin Karşılaştırılması

4.4.1. Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği Verilerinin Değerlendirilmesi

Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği (T-DSM-IV-Ö) Ebeveyn Formu çocuklarda DEHB ile KOKGB'nun tarama ve değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Dikkat , hiperaktivite-impulsivite, KOKG, davranım bozukluğu alt ölçeklerinden oluşmaktadır. Çalışmamızda DEHB tanısı klinik görüşmeler neticesinde konuldu. Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği (T-DSM-IV-Ö) ile DEHB ve kontrol grubu arasındaki farklılıkların doğrulanması amacıyla kullanıldı. Çalışmamızın dizaynıyla uyumlu

olarak DEHB grubundaki bireylerin dikkat, hiperaktivite-impulsivite, KOKG ve davranım bozukluğu alt ölçeklerinde ve toplam puanlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek puanlar aldığı tespit edildi (Tablo 8).

DEHB grubunun dikkat alt ölçek puanları ortalama $15,83 \pm 5,08$ (minimum: 2, maksimum: 27) olarak belirlendi. Kontrol grubunda bu puan ortalama $3,85 \pm 3,16$ (minimum: 0, maksimum: 12) olarak bulundu. Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği (T-DSM-IV-Ö) Ebeveyn Formu dikkat alt ölçek puanları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$).

DEHB grubunun hiperaktivite-impulsivite alt ölçek puanları ortalama $14,24 \pm 6,70$ (minimum: 1, maksimum: 27) olarak hesaplandı. Kontrol grubunda ise bu puan ortalama $2,53 \pm 2,63$ (minimum: 0, maksimum: 11) olarak tespit edildi. Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği (T-DSM-IV-Ö) Ebeveyn Formu hiperaktivite-impulsivite alt ölçek puanları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$).

DEHB grubunda KOKG alt ölçek puanları ortalama $9,04 \pm 5,62$ (minimum: 0, maksimum: 24) olarak bulunurken, kontrol grubunda bu puan ortalama $2,17 \pm 2,31$ (minimum: 0, maksimum: 10) olarak belirlendi. Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği (T-DSM-IV-Ö) Ebeveyn Formu KOKG alt ölçek puanları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$).

DEHB grubunun davranım bozukluğu alt ölçek puanları ortalama $2,38 \pm 3,65$ (minimum: 0, maksimum: 21) iken, kontrol grubunda bu puan ortalama $0,35 \pm 0,80$ (minimum: 0, maksimum: 3) olarak bulundu. Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği (T-DSM-IV-Ö) Ebeveyn Formu davranım bozukluğu alt ölçek puanları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$).

DEHB grubunun toplam puanları ortalama $41,53 \pm 15,38$ (minimum: 15, maksimum: 84) olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda bu puan ortalama $8,90 \pm 7,09$ (minimum: 0, maksimum: 28) olarak bulunmuştur. Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım

Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği (T-DSM-IV-Ö) Ebeveyn Formu toplam puanları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Tablo 8. DEHB ve Kontrol Gruplarında T-DSM-IV-Ö Ebeveyn Puanlarının Karşılaştırılması

T-DSM-IV-Ö	DEHB GRUBU	KONTROL GRUBU	z/t	p
	Ortalama±SS (Min.-Maks.)	Ortalama±SS (Min.-Maks.)		
Dikkat Alt Ölçek Puanı	15,83±5,08 (2-27)	3,85±3,16 (0-12)	17,820	<0,001 ¹
Hiperaktivite-İmpulsivite Alt Ölçek Puanı	14,24±6,70 (1-27)	2,53±2,63 (0-11)	14,947	<0,001 ¹
^bKOKG Alt Ölçek Puanı	9,04±5,62 (0-24)	2,17±2,31 (0-10)	10,365	<0,001 ¹
Davranım Bozukluğu Alt Ölçek Puanı	2,38±3,65 (0-21)	0,35±0,80 (0-3)	-5,499	<0,001 ²
Toplam Puan	41,53±15,38 (15-84)	8,90±7,09 (0-28)	17,529	<0,001 ¹

^aT-DSM-IV-Ö: Turgay-DSM-IV'e Dayalı Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin Tarama ve Derecelendirme Ölçeği; ^bKOKG: Karşıt Olma-Karşı Gelme

SS=Standart Sapma, Min.=Minimum, Maks.=Maksimum

¹ Bağımsız t-testi uygulanmıştır. $P<0.05$ anlamlıdır.

² Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. $P<0.05$ anlamlıdır.

4.4.2. Çocuklar İçin Uyku Bozuklukları Ölçeği Verilerinin Değerlendirilmesi

Çocuklarda uyku ile ilgili çeşitli davranışsal örüntüleri değerlendirmek amacıyla DEHB ve kontrol gruplarına Çocuklar İçin Uyku Bozuklukları Ölçeği (ÇUBÖ) uygulandı.

DEHB grubunda uyku başlatma ve sürdürme sorunları puanları ortalama 15,23±4,84 (minimum: 7, maksimum: 28) olarak belirlendi. Kontrol grubunda bu puan ortalama 11,08±3,35 (minimum: 7, maksimum: 21) olarak bulundu. Çocuklar İçin Uyku Bozuklukları Ölçeği uyku başlatma ve sürdürme sorunları puanları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

DEHB grubunun uykuda solunum bozuklukları puanları ortalama 4,10±1,71 (minimum: 3, maksimum: 13) iken, kontrol grubunda bu puan ortalama 3,57±0,89 (minimum: 3, maksimum: 7) olarak belirlendi. Çocuklar İçin Uyku Bozuklukları Ölçeği uykuda solunum bozuklukları puanları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,08$).

DEHB grubunda uyanıklık reaksiyonları bozukluğu puanları ortalama $3,51\pm 1,00$ (minimum: 3, maksimum: 8) olarak belirlendi. Kontrol grubunda bu puan ortalama $3,37\pm 1,01$ (minimum: 3, maksimum: 8) olarak bulundu. Çocuklar İçin Uyku Bozuklukları uyanıklık reaksiyonları bozukluğu puanları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,13$).

DEHB grubunun uyku uyanıklık geçiş bozukluğu puanları ortalama $9,49\pm 3,36$ (minimum: 6, maksimum: 23) iken, kontrol grubunda bu puan ortalama $7,63\pm 2,59$ (minimum: 6, maksimum: 22) olarak tespit edildi. Çocuklar İçin Uyku Bozuklukları Ölçeği uyku uyanıklık geçiş bozukluğu puanları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

DEHB grubunun aşırı uykululuk bozuklukları puanları ortalama $8,47\pm 3,26$ (minimum: 5, maksimum: 17) olarak hesaplandı. Kontrol grubunda bu puan ortalama $7,17\pm 2,87$ (minimum: 5, maksimum: 14) olarak bulundu. Çocuklar İçin Uyku Bozuklukları Ölçeği aşırı uykululuk bozuklukları puanları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,007$).

DEHB grubunda uykuda aşırı terleme puanları ortalama $3,09\pm 1,90$ (minimum: 2, maksimum: 10) iken, kontrol grubunda bu puan ortalama $2,88\pm 1,65$ (minimum: 2, maksimum: 10) olarak belirlendi. Çocuklar İçin Uyku Bozuklukları uykuda aşırı terleme puanları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,44$).

Çocuklar İçin Uyku Bozuklukları Ölçeği toplam puanları incelendiğinde, DEHB grubunun ortalama toplam puanı $43,99\pm 10,44$ (minimum: 26, maksimum: 76) olarak bulundu. Kontrol grubunda ise bu puan ortalama $35,70\pm 8,96$ (minimum: 26, maksimum: 69) olarak belirlendi. Çocuklar İçin Uyku Bozuklukları Ölçeği toplam puanları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Tablo 9).

Tablo 9. DEHB ve Kontrol Gruplarında Çocuklar İçin Uyku Bozuklukları Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

^aÇUBÖ	DEHB GRUBU	KONTROL GRUBU	z/t	P
	Ortalama±SS (Min.-Maks.)	Ortalama±SS (Min.-Maks.)		
^bUBSS	15,23±4,84 (7-28)	11,08±3,35 (7-21)	6,209	<0,001 ¹
^cUSB	4,10±1,71 (3-13)	3,57±0,89 (3-7)	-1,770	0,077 ²
^dURB	3,51±1,00 (3-8)	3,37±1,01 (3-8)	-1,536	0,125 ²
^eUUGB	9,49±3,36 (6-23)	7,63±2,59 (6-22)	-4,118	<0,001 ²
^fAUB	8,47±3,26 (5-17)	7,17±2,87 (5-14)	2,509	0,013 ¹
^gUAT	3,09±1,90 (2-10)	2,88±1,65 (2-10)	-0,771	0,441 ²
Toplam Puan	43,99±10,44 (26-76)	35,70±8,96 (26-69)	5,035	<0,001 ¹

¹ Bağımsız t-testi uygulanmıştır. P<0.05 anlamlıdır..

² Mann Whitney U testi uygulanmıştır. P<0.05 anlamlıdır.

^a**ÇUBÖ:** Çocuklar İçin Uyku Bozukluğu ölçeği

^b**UBSS:** Uyku başlatma ve sürdürme sorunları (ÇUBÖ 1.,2.,3.,4.,5.,10. ve 11. maddeler)

^c**USB:** Uykuda solunum bozuklukları (ÇUBÖ 13.,14. ve 15. maddeler)

^d**URB:** Uyanıklık reaksiyonları bozukluğu (ÇUBÖ 17.,20. ve 21. maddeler)

^e**UUGB:** Uyku uyanıklık geçiş bozukluğu (ÇUBÖ 6.,7.,8., 12.,18. ve 19. maddeler)

^f**AUB:** Aşırı uykululuk bozuklukları (ÇUBÖ 22.,23.,24., 25.ve 26. maddeler)

^g**UAT:** Uykuda aşırı terleme (ÇUBÖ 9.ve 16. maddeler)

4.4.3. Çocukluk Dönemi Kronotip Anketi Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmada katılımcıların kronotip özelliklerin belirlenebilmesi için Çocukluk Dönemi Kronotip Ölçeği uygulanmıştır.

DEHB grubunun Kronotip Ölçeği toplam puanları ortalama 32,69±6,24 olarak belirlendi. DEHB grubundaki katılımcıların puanları minimum 18 ve maksimum 44 arasında değişmekteydi. Kontrol grubunun Kronotip Ölçeği toplam puanları ortalama 29,42±4,81 olarak bulundu. Bu gruptaki katılımcıların puanları minimum 18 ve maksimum 42 arasında değişmekteydi. DEHB grubu ile kontrol grubu arasında Kronotip Ölçeği toplam puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001) (Tablo 10).

Tablo 10. DEHB ve Kontrol Gruplarında Çocukluk Dönemi Kronotip Anket Puanlarının Karşılaştırılması

DEHB GRUBU		KONTROL GRUBU		t	p*
Ortalama±SS (Min.-Maks.)	Ortalama±SS (Min.-Maks.)	Ortalama±SS (Min.-Maks.)	Ortalama±SS (Min.-Maks.)		
32,69±6,24 (18-44)	29,42±4,81 (18-42)			3,619	<0,001

n=Olgu Sayısı, SS=Standart Sapma, Min.=Minimum, Maks.=Maksimum

* Bağımsız t-testi uygulanmıştır. p<0.05 anlamlıdır.

Tüm katılımcılar arasında sabahçı tip olanların oranı %12,7 olarak bulundu. DEHB grubundaki katılımcıların %11,1'i sabahçı tipken, kontrol grubunda bu oran %15,0 olarak tespit edildi.

Tüm katılımcılar arasında ara tip olanların oranı %48,7 olarak belirlendi. DEHB grubundaki katılımcıların %36,7'si ara tip olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubunda ise bu oran %66,7 olarak bulundu.

Tüm katılımcılar arasında akşamcı tip olanların oranı %38,7 olarak belirlendi. DEHB grubundaki katılımcıların %52,2'si akşamcı tip olarak bulundu. Kontrol grubunda ise bu oran %18,3 olarak tespit edildi.

DEHB grubu ile kontrol grubu arasında kronotip dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001). Bu sonuçlar, DEHB grubundaki bireylerin kronotip özelliklerinin kontrol grubundakilerden farklı olduğunu, özellikle akşamcı tipin DEHB grubunda daha yaygın olduğunu göstermektedir (Tablo 11).

Tablo 11. DEHB ve Kontrol Gruplarında Kronotip Özelliklerinin Karşılaştırması

	DEHB Grubu		Kontrol Grubu		Toplam		χ^2	p*
	n	%	n	%	n	%		
Sabahçı Tip	10	11,1	9	15,0	19	12,7		
Ara Tip	33	36,7	40	66,7	73	48,7	17,780	<0,001
Akşamcı Tip	47	52,2	11	18,3	58	38,7		

n=Olgu sayısı, %=Olgu yüzdesi. * Ki kare testi uygulanmıştır. p<0.05 anlamlıdır.

4.6. DEHB ve Kontrol Gruplarında 24 Saatlik İdrar Volümlerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızda DEHB ve Kontrol gruplarının 24 saatlik idrar volümleri ölçülmüş olup, gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır.

DEHB grubunun 24 saatlik idrar volümü ortalama değeri 970,22±424,77 ml/gün (min: 340 ml/gün, maks: 2800 ml/gün), kontrol grubunun ise 923,0±304,45 ml/gün (min: 600 ml/gün, maks: 2000 ml/gün) olarak belirlendi. DEHB ve kontrol grubu arasında 24 saatlik idrar volüm düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,429) (Tablo 12).

Tablo 12. DEHB ve Kontrol Gruplarında 24 Saatlik İdrar Volümlerinin Karşılaştırması

DEHB GRUBU	KONTROL GRUBU	t	p*
Ortalama±SS (Min.-Maks.)	Ortalama±SS (Min.-Maks.)		
970,22±424,77 (340-2800)	923,00±304,45 (600-2000)	0,793	0,429

SS=Standart Sapma, Min.=Minimum, Maks.=Maksimum

*Bağımsız t-testi kullanılmıştır.

4.6. 24 Saatlik İdrarda 6-OH Melatonin Sülfat Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda DEHB ve Kontrol gruplarının 24 saatlik idrarda 6-OH melatonin sülfat düzeyleri ölçülmüş olup, gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır.

DEHB grubunun 24 saatlik idrarda 6-OH Melatonin Sülfat ortalama değeri 68,8±22,2 µg/gün (min: 22,5, maks: 107,4), kontrol grubunun ise 80,7±24,8 µg/gün (min: 54,0, maks: 135,0) olarak belirlendi. DEHB ve kontrol grubu arasında 24 saatlik idrarda 6-OH Melatonin Sülfat düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,015) (Tablo 13). DEHB grubunda 24 saatlik idrarda 6-OH Melatonin Sülfat ortalama değeri kontrol grubuna göre kıyasla daha düşük olarak bulundu.

Tablo 13. DEHB ve Kontrol Gruplarında 24 Saatlik İdrarda 6-OH Melatonin Sülfat Düzeylerinin Karşılaştırması

	DEHB Ortalama±SS (Min.-Maks.)	KONTROL Ortalama±SS (Min.-Maks.)	TOPLAM Ortalama±SS (Min.-Maks.)	Bağımsız t-testi		ANCOVA*		
				t	p	F	p	η^2
6-OH Melatonin Sülfat ($\mu\text{g/gün}$)	68,8±22,2 (22,5-107,4)	80,7±24,8 (54,0-135,0)	73,5±23,9 (22,5-135,0)	-3,071	0,003	12,457	0,001	0,080

SS=Standart Sapma, Min.=Minimum, Maks.=Maksimum, η^2 =parsiyel eta kare

*Analizde kovaryant olarak cinsiyet (=1,79), yaş (=11,05) ve VKİ (=18,5114) değişkenleri kullanılmıştır

4.7. 6-OH Melatonin Sülfat Düzeyleri ve Ölçekler Arasındaki Korelasyon

24 saat idrarda 6OH-MS düzeyi ile T-DSM-IV-Ö, ÇUBÖ ve Kronotip Ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

T-DSM-IV-Ö toplam puanı, ÇUBÖ toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde hafif düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($r = 0.261$, $p < 0.05$). T-DSM-IV-Ö toplam puanı ile ÇUBÖ UUGB alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($r = 0.284$, $p < 0.01$). T-DSM-IV-Ö toplam puanı ile ÇUBÖ UBSS alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde hafif düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($r = 0.222$, $p < 0.05$). T-DSM-IV-Ö toplam puanı ile ÇUBÖ UAT alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde hafif düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($r = 0.256$, $p < 0.05$).

T-DSM-IV-Ö Dikkatsizlik alt ölçek puanı ile ÇUBÖ toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde hafif düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($r = 0.250$, $p < 0.05$). T-DSM-IV-Ö Dikkatsizlik alt ölçek puanı ile T-DSM-IV-Ö KOKGB alt ölçek puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($r = 0.286$, $p < 0.01$).

T-DSM-IV-Ö Hiperaktivite alt ölçek puanları ile ÇUBÖ UBSS alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde hafif düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($r = 0.208$, $p < 0.05$). Ayrıca T-DSM-IV-Ö Hiperaktivite alt ölçek puanları ile T-DSM-IV-Ö

KOKGB alt ölçek puanları ve DB alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon olduğu saptandı (sırasıyla $r = 0.596$, $p < 0.01$; $r = 0.418$, $p < 0.01$).

ÇUBÖ UBSS alt ölçek puanları ile ÇUBÖ USB alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($r = 0.365$, $p < 0.01$). ÇUBÖ UBSS alt ölçek puanları ile ÇUBÖ UUGB alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($r = 0.377$, $p < 0.01$). ÇUBÖ UBSS alt ölçek puanları ile ÇUBÖ AUB alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($r = 0.522$, $p < 0.01$).

ÇUBÖ USB alt ölçek puanları ile ÇUBÖ URB alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($r = 0.345$, $p < 0.01$). ÇUBÖ USB alt ölçek puanları ile ÇUBÖ UUGB alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($r = 0.279$, $p < 0.01$). ÇUBÖ USB alt ölçek puanları ile ÇUBÖ UAT alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($r = 0.347$, $p < 0.01$).

ÇUBÖ URB alt ölçek puanları ile ÇUBÖ UUGB alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($r = 0.482$, $p < 0.01$). ÇUBÖ URB alt ölçek puanları ile ÇUBÖ UAT alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($r = 0.290$, $p < 0.01$).

ÇUBÖ UUGB alt ölçek puanları ile ÇUBÖ UAT alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde hafif düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($r = 0.264$, $p < 0.05$).

Kronotip Ölçeği toplam puanı ile ÇUBÖ toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($r = 0.510$, $p < 0.01$). Kronotip Ölçeği toplam puanı ile ÇUBÖ UBSS alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($r = 0.483$, $p < 0.01$). Kronotip Ölçeği toplam puanı ile ÇUBÖ AUB alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($r = 0.568$, $p < 0.01$).

Tablo 14. 6-OH Melatonin Sülfat Düzeyleri ve T-DSM-IV-Ö Arasındaki Korelasyon Analizleri

	^a 6OH MS		^a Turgay Toplam		^a Turgay Dikkatsizlik		^a Turgay Hiperaktivite		^a Turgay KOKGB		^b Turgay DB	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
^a 6OH MS	1,000	1,000										
^a Turgay Toplam	-0,013	0,902	1,000	1,000								
^a Turgay Dikkatsizlik	-0,066	0,537	0,508**	<0,001	1,000	1,000						
^a Turgay Hiperaktivite	0,019	0,857	0,785**	<0,001	0,091	0,392	1,000	1,000				
^a Turgay KOKGB	0,049	0,648	0,878**	<0,001	0,286**	0,006	0,596**	<0,001	1,000	1,000		
^b Turgay DB	-0,074	0,486	0,709**	<0,001	0,146	0,171	0,418**	<0,001	0,660**	<0,001	1,000	1,000

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

^a .Pearson Correlation testi uygulanmıştır.

^b . Spearman Correlation testi uygulanmıştır.

Tablo 15. 6-OH Melatonin Sülfat Düzeyleri, ÇUBÖ ve Kronotip Anketi Arasındaki Korelasyon Analizleri

	^a 6OH MS		^a ÇUBÖ Toplam		^a ÇUBÖ UBSS		^b ÇUBÖ USB		^b ÇUBÖ URB		^b ÇUBÖ UUGB		^a ÇUBÖ AUB		^b ÇUBÖ UAT		^a Kronotip Toplam		
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	
^a 6OH MS	1,000	1,000																	
^a ÇUBÖ Toplam	0,086	0,420	1,000	1,000															
^a ÇUBÖ UBSS	0,099	0,353	0,859**	<0,001	1,000	1,000													
^b ÇUBÖ USB	-0,013	0,900	0,526**	<0,001	0,365**	<0,001	1,000	1,000											
^b ÇUBÖ URB	-0,032	0,762	0,428**	<0,001	0,182	0,086	0,345**	0,001	1,000	1,000									
^b ÇUBÖ UUGB	0,046	0,668	0,654**	<0,001	0,377**	<0,001	0,279**	0,008	0,482**	<0,001	1,000	1,000							
^a ÇUBÖ AUB	0,088	0,408	0,574**	<0,001	0,522**	<0,001	0,056	0,600	-0,019	0,860	0,049	0,648	1,000	1,000					
^b ÇUBÖ UAT	0,033	0,756	0,375**	<0,001	0,117	0,270	0,347**	0,001	0,290**	0,006	0,264*	0,012	-0,085	0,427	1,000	1,000			
^a Kronotip Toplam	0,108	0,309	0,510**	<0,001	0,483**	<0,001	0,165	0,120	0,001	0,996	0,149	0,161	0,568**	<0,001	0,115	0,280	1,000	1,000	

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

^a .Pearson Correlation testi uygulanmıştır.

^b . Spearman Correlation testi uygulanmıştır.

Tablo 16. 6-OH Melatonin Sülfat Düzeyleri ve Ölçekler Arasındaki Korelasyon

	^a 6OH MS		^a Turgay Toplam		^a Turgay Dikkatsizlik		^a Turgay Hiperaktivite		^a Turgay KOKGB		^b Turgay DB		^a ÇUBÖ Toplam		^a ÇUBÖ UBSS		^b ÇUBÖ USB		^b ÇUBÖ URB		^b ÇUBÖ UUGB		^a ÇUBÖ AUB		^b ÇUBÖ UAT		^a Kronotip Toplam					
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p		
^a 6OH MS	1,000	1,000																														
^a Turgay Toplam	-0,013	0,902	1,000	1,000																												
^a Turgay Dikkatsizlik	-0,066	0,537	0,508**	<0,001	1,000	1,000																										
^a Turgay Hiperaktivite	0,019	0,857	0,785**	<0,001	0,091	0,392	1,000	1,000																								
^a Turgay KOKGB	0,049	0,648	0,878**	<0,001	0,286**	0,006	0,596**	<0,001	1,000	1,000																						
^b Turgay DB	-0,074	0,486	0,709**	<0,001	0,146	0,171	0,418**	<0,001	0,660**	<0,001	1,000	1,000																				
^a ÇUBÖ Toplam	0,086	0,420	0,261*	0,013	0,250*	0,018	0,182	0,085	0,235*	0,026	0,059	0,584	1,000	1,000																		
^a ÇUBÖ UBSS	0,099	0,353	0,222*	0,035	0,192	0,069	0,208*	0,050	0,168	0,112	0,034	0,752	0,859**	<0,001	1,000	1,000																
^b ÇUBÖ USB	-0,013	0,900	0,124	0,246	0,081	0,448	0,162	0,128	0,077	0,473	-0,006	0,954	0,526**	<0,001	0,365**	<0,001	1,000	1,000														
^b ÇUBÖ URB	-0,032	0,762	0,089	0,404	0,148	0,164	0,026	0,804	0,090	0,399	-0,014	0,899	0,428**	<0,001	0,182	0,086	0,345**	0,001	1,000	1,000												
^b ÇUBÖ UUGB	0,046	0,668	0,284**	0,007	0,147	0,168	0,201	0,058	0,285**	0,006	0,190	0,072	0,654**	<0,001	0,377**	<0,001	0,279**	0,008	0,482**	<0,001	1,000	1,000										
^a ÇUBÖ AUB	0,088	0,408	-0,036	0,736	0,139	0,193	-0,126	0,238	-0,018	0,864	-0,087	0,415	0,574**	<0,001	0,522**	<0,001	0,056	0,600	-0,019	0,860	0,049	0,648	1,000	1,000								
^b ÇUBÖ UAT	0,033	0,756	0,256*	0,015	0,193	0,069	0,165	0,120	0,268*	0,011	0,097	0,362	0,375**	<0,001	0,117	0,270	0,347**	0,001	0,290**	0,006	0,264*	0,012	-0,085	0,427	1,000	1,000						
^a Kronotip Toplam	0,108	0,309	0,022	0,840	-0,002	0,988	-0,002	0,982	0,037	0,730	0,036	0,737	0,510**	<0,001	0,483**	<0,001	0,165	0,120	0,001	0,996	0,149	0,161	0,568**	<0,001	0,115	0,280	1,000	1,000				

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

^a .Pearson Correlation testi uygulanmıştır.

^b . Spearman Correlation testi uygulanmıştır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza 7-17 yaş aralığında, başka herhangi bir tıbbi veya psikiyatrik tanısı olmayan 90 DEHB tanılı birey ile 60 sağlıklı gönüllü birey dahil edilmiştir. Araştırma kapsamında, Çocukluk Dönemi Kronotip Anketi kullanılarak katılımcıların kronotip özellikleri belirlenip karşılaştırılmış; Çocuklar İçin Uyku Bozuklukları Ölçeği ile uyku sorunları tespit edilip gruplar arası farklılıklar incelenmiş ve 24 saatlik idrarda 6-OH MS düzeyleri ölçülerek bu düzeylerdeki olası farklılıklar değerlendirilmiştir. 24 saatlik idrarda 6-OH MS düzeyleri DEHB grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamda daha düşük saptandı. Akşamcı tipin DEHB grubunda daha yaygın olduğu saptandı. ÇUBÖ toplam puan ve ÇUBÖ UBBS, ÇUBÖ UUGB, ÇUBÖ AUB alt ölçek puanları DEHB grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptandı. 24 saat idrarda 6OH-MS düzeyi ile T-DSM-IV-Ö, ÇUBÖ ve Kronotip Ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda, DEHB grubundaki katılımcıların yaş ortalaması $10,89 \pm 2,86$ yıl, kontrol grubundaki katılımcıların ise $11,30 \pm 2,94$ yıl olarak bulundu. Literatürde DEHB'li çocukların genellikle daha erken yaşlarda tanı aldığı bilinmektedir. Örneğin, Polanczyk ve arkadaşlarının meta-analizinde, DEHB prevalansının 6 ile 17 yaş arasındaki çocuklarda daha yüksek olduğu ve özellikle 7-10 yaş aralığında pik yaptığı bildirilmiştir (G. Polanczyk vd., 2007). Çocuk ve ergen psikiyatrisi kliniğine başvuran hastaların dağılımının incelendiği başka bir çalışmada en sık 7-11 yaş arasındaki çocuklarda DEHB tanısının saptandığı bulunmuştur (Durukan vd., 2011). Çalışmamızdaki DEHB grubunun yaş ortalamasının literatürdeki yaş dağılımıyla uyumlu olduğunu görülmektedir. Ayrıca literatürde melatonin salınımının yaş ile değiştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (Waldhauser vd., 1984). DEHB ve kontrol gruplarındaki yaş ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması çalışmamızın bulgularının yaş faktöründen bağımsız olarak değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

Çalışmaya katılan çocukların cinsiyet dağılımı incelendiğinde, DEHB grubundaki 90 katılımcının %84,4'ünün erkek, %15,6'sının kız; kontrol grubundaki 60 katılımcının %71,7'sinin erkek, %28,3'ünün ise kız olduğu tespit edildi. DEHB ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,058$). Çalışmamızda DEHB ve kontrol grupları arasındaki cinsiyet dağılımı bulguları, literatürdeki mevcut çalışmalarla büyük ölçüde uyumlu görünmektedir. 2003 yılında, 4-17 yaş arası DEHB tanılı yaklaşık 4,4

milyon çocuğun dahil edildiği geniş bir örneklem büyüklüğüne sahip bir çalışmada, DEHB'nin erkeklerde kızlardan 2,5 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (“Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2005). Mental health in the United States. Prevalence of diagnosis and medication treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder--United States.”, 2003). 1978 ve 2005 yılları arasında yapılan 171.756 katılımcılı 102 çalışmanın meta-analizinde ise, erkekler için DEHB prevalansının kızlara göre 2,4 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (G. Polanczyk vd., 2007). Türkiye'de yapılan bir çalışmada da benzer şekilde DEHB'nin erkeklerde daha yaygın olduğu, DEHB insidansının erkeklerde kızlara göre 2.8 kat daha yüksek olduğu ve her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gösterilmiştir (Ercan vd., 2016). Genel olarak, DEHB'nin erkeklerde daha yaygın olduğu bulgusu, çalışmamızdaki cinsiyet dağılımıyla uyumludur. DEHB ve kontrol gruplarındaki cinsiyet dağılımı arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması, çalışmamızın bulgularının cinsiyet faktöründen bağımsız olarak değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

Çalışmaya katılan bireylerin boy, vücut ağırlığı, VKİ ve VKİ persentil değerleri karşılaştırıldı. DEHB ve kontrol gruplarının antropometrik ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuçlar çalışmamızda gruplar arasında antropometrik ölçümler açısından fark olmadığını gruplarımızın homojen dağıldığını göstermektedir. Bu nedenle olası antropometrik verilerin sonuçlara ilişkin potansiyel etkileri önem arz etmemekte olup, çalışmamızda elde edilen sonuçların daha güvenilir olduğunu ve olası karıştırıcı değişkenlerin etkisinin minimal olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmaya katılan bireylerin eğitim düzeyleri incelendiğinde, DEHB grubundaki 90 katılımcının %45,6'sının ilkokul, %40,0'ının ortaokul ve %14,4'ünün lise düzeyinde eğitim aldığı; kontrol grubundaki 60 katılımcının ise %40,0'ı ilkokul, %41,7'si ortaokul ve %18,3'ü lise düzeyinde eğitim aldığı tespit edildi. Çalışmamızda DEHB ve kontrol grubu arasında eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,73$). Bu verilerin, nörogelişimsel bir bozukluk olan DEHB'nin gidişatının yaşam boyu sürebileceğini göz önüne aldığımızda, araştırmamızın araştırılan parametreler bağlamında farklı yaşam dönemlerini daha yansız olarak yansıttığını düşünmekteyiz.

Çalışmaya katılan bireylerin okul başarısı incelendiğinde, DEHB grubundaki 90 katılımcının %5,6'sının zayıf, %6,7'sinin ortanın altı (geçer), %10,0'ının orta, %30,0'ının iyi ve

%47,8'inin pekiyi olduğu; kontrol grubundaki 60 katılımcının ise %0'ının zayıf, %1,7'sinin ortanın altı (geçer), %6,7'sinin orta, %23,3'ünün iyi ve %68,3'ünün pekiyi olduğu tespit edildi. Çalışmamızda okul başarısı açısından DEHB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,06$). Literatüre bakıldığında DEHB tanısı olan çocukların çok sayıda çalışmada zayıf okul performansı açısından risk altında oldukları gösterilmiştir (Barkley vd., 1990). Çalışmamızda okul başarısı açısından DEHB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olması literatürdeki birçok çalışma ile çelişmektedir. Ancak yine de çalışmamızda DEHB grubunda pekiyi başarı düzeyinde olanların oranının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve zayıf başarı düzeyinde olanların kontrol grubunda hiç bulunmadığı göz önüne alınırsa, fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa dahi literatürdeki bulgular ile benzerlik gösterdiği söylenebilir. Ayrıca farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması örneklem sayısı, çalışmaların yapıldığı ülkelerin eğitim ve puanlama sistemindeki farklılıklar gibi değişkenlerle açıklanabilir.

DEHB çok sayıda çalışmaya konu olmasına rağmen, etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. DEHB oluşumunda genetik faktörlerin ve çevresel etkenlerin, yaşamın erken dönemlerinde bir araya gelerek önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Swanson vd., 2007). Ailenin genetik aktarım yoluyla kalıtsal etkisi bulunurken, aynı zamanda bakım veren bir çevresel unsur olarak da rol oynadığı kabul edilmektedir. Bu bağlamda, araştırmamızda anne ve babaların yaş ortalamaları, eğitim düzeyleri, çalışma durumları, sosyoekonomik durumları, aile yapıları ve ailede psikiyatrik hastalık öyküsü incelenmiştir.

Literatüre bakıldığında yapılan çalışmalarda anne ya da baba yaşının DEHB riskini etkileyebileceğini öne sürmektedir ancak sonuçlar birbirleriyle çelişmektedir. İleri baba yaşı ile çocuklarda DEHB gibi psikiyatrik hastalıklar ve akademik sorunları ilişkilendiren çalışmalar olmakla beraber (D'Onofrio vd., 2014); genç ebeveyn yaşı ile DEHB ve Tourette sendromu ve Tik bozukluğunu ilişkilendiren çalışmalar da mevcuttur (Janecka vd., 2019). Bizim çalışmamızda da anne ve baba yaşı DEHB grubunda istatistiksel olarak daha düşük olarak saptandı. DEHB tanısı ile anne ve babanın eğitim düzeyleri arasındaki ilişkiye baktığımızda bazı araştırmalar, düşük eğitim düzeyine sahip ebeveynlerin çocuklarında DEHB görülme sıklığının daha yüksek olabileceğini öne sürmüştür (Russell vd., 2015). Bu durumun, eğitim düzeyinin ailedeki sosyoekonomik durumla ilişkisi, stres düzeyleri, çevresel faktörler ve

çocuğun gelişimsel fırsatlarına erişimi gibi bir dizi faktörle bağlantılı olabileceği düşünülmektedir (Russell vd., 2015). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda ise yüksek eğitim düzeyine sahip ebeveynlerin çocuklarında DEHB tanı sıklığının daha fazla olduğu, bu duruma sağlık hizmetlerine erişim ve teşhis imkanı faktörlerin neden olabileceği öne sürülmüştür (Merwood vd., 2013). Çalışmamızda anne eğitim düzeylerinde bakıldığında DEHB grubundaki annelerin %32,2'si ilköğretim mezunu iken, kontrol grubunda bu oran %10,0 olarak bulundu. Ortaokul mezunu annelerin oranı DEHB grubunda %20,0, kontrol grubunda ise %33,3 olarak belirlendi. Lise mezunu annelerin oranı DEHB grubunda %24,4, kontrol grubunda %23,3 olarak belirlendi. Üniversite mezunu annelerin oranı DEHB grubunda %22,2, kontrol grubunda ise %30,0 olarak bulundu. Anne eğitim düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,02$). Ancak çalışmamızda anne mesleği, baba eğitim düzeyi, baba mesleği alanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Birbiriyle karmaşık etkileşimler ağı nedeniyle, DEHB tanısı ile sosyoekonomik düzeyin arasındaki ilişki halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Birçok uzunlamasına kohort çalışması, çocukluk dönemindeki sosyoekonomik dezavantaj ile daha sonraki yıllarda DEHB tanısı alma arasında yakın bir ilişki olduğunu bildirmiştir (Miller vd., 2018; Russell vd., 2016). Sosyoekonomik düzey ölçütleri ile DEHB arasındaki ilişkiyi inceleyen meta-analizler, düşük sosyoekonomik düzeyli ailelerdeki çocukların, yüksek sosyoekonomik düzeyli ailelerdeki akranlarına kıyasla DEHB tanısı alma riskinin ortalama olarak iki kat daha fazla olduğunu göstermektedir (Russell vd., 2016). Özellikle, ebeveynlerin maddi zorlukları, konut koşulları, eğitim, meslek ve medeni durum gibi faktörlerin, çocukların DEHB tanısı alma olasılığıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Miller vd., 2018; Russell vd., 2016). Genetik faktörler, çevresel etkenler, sağlık hizmetlerine erişim gibi faktörler bu ilişkiyi etkileyen dinamikler arasında gösterilebilir. Bu karmaşık etkileşim literatürde bildirilen sonuçlardaki heterojenitenin nedeni olabilir. Bizim çalışmamızda ise ailelerin toplam gelir düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmaya katılan bireylerin ailelerinde psikiyatrik hastalık öyküsü olup olmadığı incelendiğinde, DEHB grubundaki 90 katılımcının %74,4'ünde ailede herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmadığı görülmektedir. Kontrol grubunda ise bu oran %95 olarak belirlendi. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar incelendiğinde, DEHB grubunda %8,9

oranında annenin, %4,4 oranında babanın, %7,8 oranında kardeşin ve %4,4 oranında birden fazla aile üyesinin psikiyatrik hastalık öyküsü bulunduğu tespit edildi. Kontrol grubunda ise sadece %1,7 oranında annede ve %3,3 oranında kardeşte psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu belirlendi. Babada veya birden fazla aile üyesinde psikiyatrik hastalık öyküsü kontrol grubunda mevcut değildi. Ailede psikiyatrik hastalık açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,02$). Genel olarak, ebeveyn psikopatolojisinin çocuklarda psikopatoloji için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (Vidair vd., 2011). DEHB olan çocukların ebeveynleri sıklıkla DEHB, duygudurum bozuklukları, anksiyete, davranışsal ve madde kötüye kullanımı, nevrotizm ve kişilik bozuklukları gibi önemli psikolojik sorunlar yaşamaktadır (Deault, 2010; Harvey vd., 2003; Johnston & Mash, 2001; Margari vd., 2013; Steinhausen vd., 2013). 2015 yılında 73 DEHB'li çocuk ve ebeveynleri ile yapılan bir çalışmada, çocukların %46,6'sının en az bir ebeveyninin geçmişte psikiyatrik tedavi görmüş olduğu ve %75,3'ünün en az bir ebeveyninde mevcut bir psikopatoloji bulunduğu gösterilmiştir (López Seco vd., 2015). Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, çocuklarda DEHB prognozu açısından da önemli olabilir. Lara ve ark. , çocukluk belirtileri, eşlik eden hastalıklar ve anne-baba psikopatolojisinin varlığına bağlı olarak DEHB'nin yetişkinliğe kadar semptomatik kalıcılığının daha yüksek olduğunu (vakaların %50'si) bildirmiştir (Lara vd., 2009). Bu sonuçlar, DEHB'nin genetik yatkınlıklar ve ailevi faktörlerle güçlü bir ilişki içinde olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızdan elde edilen DEHB grubundaki bireylerin ailelerinde psikiyatrik hastalık öyküsünün kontrol grubuna göre daha yaygın olduğu verisi literatürdeki bu çalışmalarla uyumludur.

Çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıklar ile çocuklar ve ergenlerde DEHB'e katkıda bulunan diğer faktörlerdeki değişkenlikler alttıplerin görülme sıklığı ile farklı sonuçlar bildirilmesine neden olabilir. 6 ile 10 yaş arasındaki 1000 çocukta yapılan bir çalışma sonucunda en sık görülen alttip bileşik tip olarak bildirilmiştir (Richa vd., 2014). 7587 çocuğun değerlendirildiği toplum temelli bir çalışmada vakalarının %63,4'ü bileşik tip, %25,3'ü dikkatsizlik baskın tip, %3,6'sı hiperaktivite ve impulsivite baskın tip ve %7,8'i başka türlü tanımlanmayan DEHB olarak saptanmıştır (Rowland vd., 2015). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde katılımcıların %30,0'ının dikkatsizlik baskın tip olduğu, %14,4'ünün hiperaktivite ve impulsivite baskın tip olduğu, %55,6'sının ise bileşik tip olduğu tespit edildi.

Uyku ile DEHB, ilaçlar ve psikiyatrik komorbiditeler arasındaki karmaşık, çok yönlü ilişkiler, kapsamlı birçok araştırmaya rağmen hala netlik kazanmamıştır. DEHB ve uyku arasındaki ilişkilerin karşılıklı doğası, dikkat, uyarılma ve uyku düzenlenmesi ile ilgili beyin bölgeleri arasındaki işlevsel ve nöroanatomik örtüşmeyi yansıtır (Owens, J. vd., 2013; Owens, 2008).

DEHB'yi tedavi etmek için kullanılan psikostimülan ilaçların bazı hastalarda uykuyu bozduğu (Spruyt & Gozal, 2011), bazı hastalarda ise sakinleştirici bir etki yoluyla uykuyu iyileştirdiği bildirilmiştir (Jerome, 2001; Kratochvil, Lake, vd., 2005). Bu nedenle çalışmamızın DEHB örneklemini oluştururken son 3 ay içinde herhangi bir psikotrop ilaç kullanımı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Aynı şekilde kontrol grubunu oluştururken de aktif ilaç kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

DEHB tanısı alan bireylerde komorbid psikiyatrik hastalık tanı oranları oldukça yüksektir. DEHB tanısı alan çocukların %87'sine kadar en az bir komorbidite durum eşlik etmekte ve %20'sinde üç veya daha fazla komorbidite bulunmaktadır (Hodgkins vd., 2013; Rowland vd., 2002; Spruyt & Gozal, 2011). Bipolar bozukluk, otizm spektrum bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklar, DEHB ile sıklıkla birlikte görülür ve uyku sorunları ile ilişkili olup; bu komorbid durumlar uyku sorunlarını ortaya da çıkarabilir veya mevcut uyku sorununu daha da kötüleştirebilir (Ivanenko vd., 2004). Ayrıca uyku sorunları, DEHB'li çocuklarda komorbid anksiyete, depresyon veya karşıt olma-karşı gelme bozukluğunun gelişimine de katkıda bulunabilir (Breslau vd., 1996; Hvolby vd., 2008; Mick vd., 2000). Bu nedenle çalışmamıza DEHB grubunun örneklemini oluştururken komorbid psikiyatrik hastalık öyküsü olan hastalar dahil edilmemiştir. Ayrıca her iki grupta herhangi bir tıbbi hastalığı olan katılımcılar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmamızda ÇUBÖ toplam puanları incelendiğinde, DEHB grubunun ortalama toplam puanı $43,99 \pm 10,44$; kontrol grubunun ise ortalama puanı $35,70 \pm 8,96$ olarak bulundu. ÇUBÖ toplam puanları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). DEHB grubunun ortalama puanının ölçeğin kesme puanı olan 39 puanın üzerinde olduğu; kontrol grubu ortalama puanının ise önerilen kesme puanının altında olduğu görülmektedir. Belirli uyku bozuklukları, DEHB veya DEHB benzeri semptomlarla ilişkilidir ve DEHB'li hastaların ilk değerlendirmesi ve yönetimi sırasında sistematik olarak uyku sorunları ve

bozukluklarının taranması önerilmektedir (Cortese vd., 2013). Uyku ile DEHB arasındaki ilişki çok yönlü ve karmaşıktır. Çocuklarda yetersiz uykunun, DEHB'in temel özellikleriyle örtüşen nörobilişsel, nörodavranışsal ve işlevsel belirtilere neden olduğu bilinmektedir. Uyku sorunları; DEHB'nin içsel bir özelliği olabileceği gibi aynı zamanda DEHB semptomlarını hem kötüleştirebilir hem de bu semptomlar tarafından kötüleştirilebilir. Bununla birlikte, uyku sorunlarının DEHB benzeri semptomların gelişmesine yol açabilmesi bazı durumlarda çocuklara yanlış tanı konulmasına neden olabilir (Cortese vd., 2006; Owens, 2008). Literatür incelendiğinde, DEHB tanısı olan bireylerde uyku bozukluklarının prevalansı %25-55 aralığında rapor edilmiştir (Corkum vd., 1998; Hodgkins vd., 2013; Owens, 2005; Sung vd., 2008). 2014 yılında Avustralya'da yapılan bir çalışmada, DEHB'li çocukların %62'sinin orta veya şiddetli uyku sorunları yaşadığı ve %22'sinin 1 haftalık gözlem süresi boyunca uyku ilaçları kullandığı bildirilmiştir (Efron vd., 2014). Çalışmamız sonucunda DEHB grubunda ÇUBÖ toplam puanının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek bulunması literatürde daha önce bildirilen bu çalışmalarla tutarlı görünmektedir.

Çalışmamızda ÇUBÖ UBSS alt ölçek puanları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Literatüre bakıldığında DEHB tanısı olan çocuklarda, uyku başlatma ve sürdürme sorunlarıyla sıkça karşılaşıldığı görülmektedir (Cortese vd., 2009). Yapılan bir çalışmada DEHB'li çocuk ve ergenlerin ebeveynleri tarafından bildirilen uykuya ilgili şikayetlerinin %56'sının uykuya dalmakta güçlük çekme ve %39'unun uyku sürdürme güçlüğü olduğu gösterilmiştir (Corkum vd., 1998). DEHB'li çocukların gece yatakta hareketsiz kalmakta zorlanmaları ve zihinsel huzursuzluk yaşamalarının uykuya dalmayı güçleştirebileceği bildirilmiştir (Gruber vd., 2012). Aynı zamanda uyku süresinin kısalması ya da kalitesiz uyku, DEHB semptomlarını daha da kötüleştirebilir ve bu durum bir kısır döngüye yol açabilir. Ayrıca DEHB'li ve uykuya dalma zorluğu olan çocukların endojen melatonin seviyelerinde akşamları gecikmiş bir artış sergilediğini ve bu durumun DLMO gecikmesi nedeniyle ortaya çıkan sirkadiyen ritim bozukluğu olduğu hipotezini öne süren çalışmalar da mevcuttur (Van Der Heijden, Smits, Someren, vd., 2005). Bu durum DEHB tanısı olan çocuklarda yatma zamanındaki rahatsızlık belirtilerini ve yatmaya gitme konusunda ikincil bir direnç geliştirilmesini tetikleyebilir ve çocuklarda bu davranış yanlılıkla "karşıt olma-karşı gelme bozukluğu" olarak değerlendirilebilir (Cortese vd., 2006). Ayrıca yüksek gece aktivitesi ve düzensiz uyku, daha önce yayımlanan DSM versiyonlarında 'çocukluk çağı hiperkinetik

reaksiyonu' veya 'dikkat eksikliği bozukluğu' olarak tanımlanan durumların ayırt edici özellikleri arasında değerlendirilmiştir (American Psychiatric Association, 1980; Barkley vd., 1990; Sadeh vd., 2006; Spruyt & Gozal, 2011). Çalışmamızda ÇUBÖ uyku başlatma ve sürdürme sorunları alt ölçek puanlarının DEHB grubunda kontrol gurubuna kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek bulunması literatürdeki çalışmalarla uyumludur.

Uykuda solunum bozuklukları (USB) terimi, obstrüktif uyku apnesi (OSA) ile basit horlama arasında değişen bir dizi durumu tanımlar (O'Brien, 2009; Owens, 2008). Literatür incelendiğinde, USB sıklıkla dikkat eksikliği veya DEHB benzeri semptomlar da dahil olmak üzere nörodavranışsal ve nörobilişsel eksikliklerle ilişkilendirilmiştir (Beebe, 2006; Beebe vd., 2004; Chervin vd., 2002; Gottlieb vd., 2003; Lal vd., 2012; O'Brien, 2009; Owens, 2008; Rosen vd., 2004; Soylu vd., 2013; Suratt vd., 2011). Yapılan bir sistematik inceleme çalışmasında, DEHB'li hastalarda OSA prevalansının genel popülasyondan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Youssef, N. A. vd., 2011). Hatta ABD kılavuzları, DEHB için değerlendirme yapılan çocukların uyku apnesi açısından da değerlendirilmesini önermektedir (Wolraich vd., 2019). Prospektif müdahale çalışmalarına bakıldığında, OSA'lı çocukların adenotonsillektomi ile tedavi edilmesinin nöropsikolojik davranış (Beebe, 2006), akademik başarı (Gozal, 1998) ve DEHB benzeri semptomlarda (Soylu vd., 2013; Youssef, N. A. vd., 2011) iyileşmelerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. DEHB ve OSA tanısı almış çocuklarda yapılan iki prospektif çalışma, adenotonsillektomi sonrasında hiperaktivite de dahil olmak üzere DEHB semptomlarında önemli iyileşmeler gösterilmiştir (Chervin vd., 2006; Huang vd., 2007). Yapılan bazı çalışmalarda çocukluk boyunca horlama öyküsü veya olası OSA olanların, DEHB tanısı alma olasılığı iki kat daha fazla bildirilmiştir (Johnson & Roth, 2006). Çalışmamızda literatürde sıklıkla bildirilen USB ile DEHB ilişkisinin aksine ÇUBÖ uykuda solunum bozuklukları puanları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,077$). Solunumla ilgili uyku bozukluklarının değerlendirilmesinde kullanılan farklı ölçütler, sonuçlar üzerinde farklı etkiler yaratabilir.

Huzursuz bacak sendromu (HBS), istirahat halinde bacakları hareket ettirme ihtiyacı ile karakterize edilen bir nörolojik bozukluktur ve bu hareketler rahatsız edici hisleri hafifletir (M. A. Picchetti & Picchetti, 2010). Periyodik ekstremite hareket bozukluğu (PEHB) ise, belirli bir doğa ve sıklıkta olan periyodik ekstremite hareketleri ile karakterize edilen klinik bir

sendromdur (M. A. Picchietti & Picchietti, 2010). Yaşları 8-17 arasında değişen çocuk ve ergenlerin yaklaşık %2'sinin HBS tanı kriterlerini karşıladığı bildirilirken (D. Picchietti vd., 2007), DEHB'li çocukların yaklaşık %44'ünün HBS semptomlarına sahip olduğu ve HBS'li çocukların ise yaklaşık %26'sının DEHB semptomlarına sahip olduğu bildirilmiştir (Cortese vd., 2005; Owens, 2008). Bu bilgiler ışığında, Cortese ve arkadaşları, DEHB semptomlarına sahip çocukların klinik değerlendirmesi sırasında HBS'nin de değerlendirilmesinin önemini altını çizmiştir (Cortese vd., 2006). HBS veya PEHB'nin uyku üzerindeki etkisi, hem gündüz DEHB benzeri semptomların ortaya çıkmasına, hem de yatma zamanı direncine yol açabilir (Cortese vd., 2006). HBS ile DEHB arasındaki ilişkiyi açıklamak için çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. HBS'ye bağlı uyku bozuklukları sonucu ortaya çıkan dikkat eksikliği ve paradoksal aşırı hareketlilik gibi belirtiler DEHB semptomlarını taklit edebilir ya da HBS'nin bacaklarda ortaya çıkan rahatsızlık hissini hafifletmek için uzun süre oturamama, kalkıp yürüme ihtiyacı gibi gündüz görülen semptomları da DEHB semptomlarına benzerlik gösterebilir (Cortese vd., 2005). Ayrıca HBS ve DEHB birbirine komorbid durumlar olarak klinikte karşımıza çıkabilir (Silvestri vd., 2009). Dopamin sentezinde yardımcı bir faktör olan demir eksikliğinin HBS'nin patofizyolojisinde rol oynadığı bildirilmiştir (Allen & Earley, 2007). Benzer durum DEHB'li çocuklarda da rapor edilmiştir (Konofal vd., 2004; Oner & Oner, 2008). Bu nedenle, demir eksikliğinin HBS ve DEHB'ye sahip bireylerde her iki bozukluğun altında yatan ortak bir patofizyolojik faktör olabileceği öne sürülmüştür (Allen & Earley, 2007). Benzer şekilde genel pediatrik popülasyonda PEHB yalnızca %1.2'lik prevalans ile görülürken DEHB tanısı konmuş çocuklarda PEHB prevalansının %26 gibi yüksek bir oranda olduğu tahmin edilmektedir (D. L. Picchietti vd., 1998; Pockett & Kirk, 2006). Ayrıca her iki bozukluğun da dopamin metabolizması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Pockett & Kirk, 2006). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak uyku uyanıklık geçiş bozukluğu puanları DEHB grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır.

Araştırmalar DEHB tanısı olan ergenlerin %50'sinden fazlasının gün içinde yorgunluk veya gündüz uykululuğu bildirdiğini ortaya koymuştur (Brook & Boaz, 2005; Fisher vd., 2014). Uyanıklığı değerlendirmede altın standart olarak kabul edilen Çoklu Uyku Latansı Testini kullanan iki çalışmanın sonuçları, DEHB'li çocuklar ve ergenlerde aşırı gündüz uykululuğunun varlığını doğrulamıştır (Golan vd., 2004; Lecendreux vd., 2000). DEHB tanısı olan çocuklarda gündüz aşırı uykululuk yaygın bir semptom olarak kabul edilir ve bu durum DEHB'in dikkat

eksikliği, dürtüsellik ve hiperaktivite belirtilerini şiddetlendirebilir (Weinberg & Brumback, 1990). Ayrıca aşırı motor aktivitenin, DEHB'li çocuklar tarafından uyanık ve tetikte kalmak için kullanılan bir strateji olabileceğini öne süren çalışmalar da mevcuttur (Owens, J. vd., 2013; Owens, 2008). Literatür incelendiğinde deneysel uyku kısıtlamasının dikkat ve üst düzey bilişsel işlevler üzerinde etkisi olduğu ve çocuklarda tipik olarak gelişen nörodavranışsal işlevselliği etkilediği gösterilmiştir (Beebe, 2011; Gruber vd., 2011). Yapılan çalışmalarda özellikle DEHB'nin dikkatsizlik semptomları, gündüz uykululuğu ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (Becker vd., 2014; Oosterloo vd., 2006). DEHB tanılı bireylerde görülen aşırı gündüz uykululuğunun nedeni henüz aydınlatılamamıştır. Bu durum birincil bir bozukluk olabileceği gibi başka bir uyku bozukluğunun sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Çalışmamızda literatürde yer alan verilerle uyumlu olarak DEHB grubunda ÇUBÖ aşırı uykululuk bozuklukları puanları kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır.

2017 yılında yapılan bir çalışmada DEHB'li bireylerin daha fazla akşamcıl olma eğilimi olduğu ve loş ışıkta melatonin salgısı başlangıcı ve gecikmiş uyku başlangıcı gibi sirkadiyen faz belirteçlerinin faz kaymasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Coogan & McGowan, 2017). Erişkin katılımcılarla yapılan bir çalışmada Akşamcılık/geç kronotip ve DEHB semptomları arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (Vogel vd., 2015). DEHB ile kronotip arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, artan DEHB semptom düzeylerinin, sürekli performans testinde daha düşük sürdürülen dikkat, aşırı gündüz uykululuğu/dikkatsizlik ve düzensiz günlük zamanlamaların, DEHB'li bireylerde akşamcıl olma eğilimi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Kooij & Bijlenga, 2014; Rybak vd., 2007; Vogel vd., 2015). Ayrıca Uyku başlangıcı insomniası yaşayan DEHB'li yetişkinlerde, kontrol grubuna veya uykusuzluk yaşamayan DEHB'li yetişkinlere kıyasla, DLMO'da gecikme olduğu bildirilmiştir (Van Veen vd., 2010). Benzer DLMO bulguları DEHB'li çocuklarda da bildirilmiştir (Van Der Heijden, Smits, Someren, vd., 2005). DEHB'ye ek olarak, akşamcıl tip bireylerde yıkıcı ve dürtüsel davranışlar da daha sık olarak bildirilmiştir (İmeraj vd., 2012). Çalışmamız sonucunda ise DEHB grubunda %52,2 oranıyla akşamcıl tip baskın olarak bulundu; ara tip ve sabahçıl tip sırasıyla %36,7 ve %11,1 olarak belirlendi. Kontrol grubunda ise baskın tip %66,7 oranıyla ara tip olarak tespit edildi; akşamcıl ve sabahçıl tip için ise oranlar sırasıyla %18,3 ve %15 olarak belirlendi. Çalışmamızda DEHB'li çocuklarda akşamcıl tipin baskın olduğu bulgusu, literatürdeki verilerle oldukça uyumludur.

Çalışmamızda DEHB ve Kontrol gruplarının 24 saatlik idrarda 6-OH MS düzeyleri ölçülmüş olup, gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır. DEHB grubunun 24 saatlik idrarda 6-OH MS ortalama değeri $68,8 \pm 22,2$ $\mu\text{g/gün}$, kontrol grubunun ise $80,7 \pm 24,8$ $\mu\text{g/gün}$ olarak belirlendi. DEHB ve kontrol grubu arasında 24 saatlik idrarda 6-OH MS düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,015$). DEHB grubunda 24 saatlik idrarda 6-OH MS ortalama değeri kontrol grubuna kıyasla daha düşük olarak bulundu.

Uyku uyanıklık döngüsü, hipotalamustaki SCN tarafından kontrol edilir; SCN melatonin ve kortizol dahil birçok hormon salgılar. SCN tarafından üretilen sirkadiyen ritimlerin önemli düzenleyicileri olan bazı genlere saat genleri denir (Barnard & Nolan, 2008). Saat proteinleri olan PER2, BMAL1 ve NPAS2'nin dopamin, serotonin ve noradrenalin gibi monoaminlerin yıkımında kilit bir rol oynayan monoamin oksidaz A (MAOA) adlı enzimin transkripsiyonel düzenlenmesini sağladığını bildiren çalışmalar mevcuttur (Hampp vd., 2008). Literatüre bakıldığında saat genlerinin dopamin, serotonin ve noradrenalin işlevlerini etkileyerek DEHB ve agresyon yatkınlığında rol oynadığı öne sürülmüştür (Mogavero vd., 2018). Ayrıca melatoninin de sadece dopamin ve serotonin sistemlerini etkilemekle kalmayıp (Uz vd., 2005), aynı zamanda saat geni ritimlerini de düzenlediği bildirilmiştir (Uz vd., 2003).

Dopaminin melatonin ritimleriyle yakın bir etkileşim içinde olduğu, serotonin ise melatonin biyosentezinde önemli olan AANAT üretimi için önemli bir rol oynadığı (Uz vd., 2005) ve noradrenalinin melatoninin ritmik sentezini kontrol ettiği gösterilmiştir (Andrade-Silva vd., 2014). Ayrıca, serotonin, SCN içinde sirkadiyen ritimleri senkronize edebilmektedir (Ciarleglio vd., 2011), bu da melatonin ritimlerini düzenler (Challet, 2007).

Noradrenalin, melatonin sentezinde ve saat genlerinin ifade edilmesinde önemli bir rol oynar (Andrade-Silva vd., 2014). Pineal bez, gece melatonin sentezini kontrol etmek için noradrenalinin ritmik salınımına dayanır. Sıçan pineal bez kültürlerinin noradrenalin ile senkronizasyonunun AANAT ifadesini ve melatonin sentezini artırdığını bulunmuştur (Andrade-Silva vd., 2014).

Serotonin AANAT sentezinde rol oynar ve bu nedenle melatonin üretimi için önemlidir. Buna karşılık, melatonin tedavilerinin dorsal raphedeki serotonerjik nörotransmisyonla ilgili

genlerin ekspresyonunu (örneğin, TPH2, SERT, VMAT2, 5-HT1A) değiştirdiği ve amigdalaadaki serotonin içeriğini etkilediği gösterilmiştir (Nagy vd., 2015).

DEHB'li hastaların uyku bozukluklarına yatkın olmasına neden olan kesin nörobiyolojik mekanizmalar hala bilinmemekle birlikte, bu durumun DLMO'nun önemli ölçüde geciktiği bir sirkadiyen işlev bozukluğuyla ilgili olduğu düşünölmektedir (Van Der Heijden, Smits, Someren, vd., 2005; Van Veen vd., 2010). DEHB olan bireylerin akşamcıl tip sirkadiyen ritme sahip olma eğilimi ise birçok çalışmada gösterilmiştir (Coogan & McGowan, 2017; Gruber vd., 2012). Van der Heijden ve ekibi, tükürük örnekleri temelinde DLMO ölçümü yaptıkları çalışmanın sonucunda uyku başlangıcı insomniası olan DEHB'li çocuk hastalarda, uyku bozukluğu olmayan DEHB'li çocuk hastalara kıyasla DLMO ve uyku fazında anlamlı bir gecikme olduğunu raporlamıştır (Van Der Heijden, Smits, Someren, vd., 2005). Benzer şekilde erişkinlerde kontrol grubu, uyku başlangıcı insomniası olan ve olmayan DEHB gruplarından alınan tükürük örneklerinde melatoninin karşılaştırıldığı çalışma sonucunda uyku başlangıcı insomniası olan DEHB'li bireylerin , hem uyku başlangıcı insomniası olmayan DEHB'lilere hem de kontrol grubuna kıyasla daha geç uyku başlangıcı, uyku bitişi ve DLMO sergilediği bildirilmiştir (Van Veen vd., 2010). Bir gün boyunca dört saatlik periyotlarda tükürük örneklerinden elde edilen melatonin değerlerinin incelendiği başka bir çalışmada DEHB grubunda melatonin seviyelerinin zirve noktasının kontrol grubuyla yaklaşık olarak aynı zamanda gerçekteşiği ancak melatonin ritminin genliğinde azalma saptandığı raporlanmıştır (Baird vd., 2012). Bu çalışmada her ne kadar total melatonin düzeyleri ölçölmemiş olsa da DEHB grubunda melatonin genliğinin kontrol grubuna kıyasla DEHB grubunda daha düşük kalması, çalışmamızda elde ettiğimiz; 24 saatlik idrarda 6-OH Melatonin Sülfat düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla düşük kalması ile paralellik gösterebilir. Yine bu çalışmada yazarlar aktigrafi ölçömlerinden elde ettikleri verilerle DEHB grubunda melatonin salgısının düşük genlik göstermesini, daha fazla gece aktivitesi içeren değişmiş bir uyku-uyanıklık ritmiyle birlikte artan ışık maruziyetinin melatonin salgısını baskıladığı şeklinde yorumlamışlardır (Baird vd., 2012). Başka bir çalışmada ise gece ışığının melatonin seviyelerine etkilerini minimize etmek amacıyla hastalara saat 21:00'den sonra loş ışık kullandırılmış; yine de hastalarda gecikmiş melatonin profilleri saptanmış. Yazarlar gecikmiş melatonin profillerinin yalnızca parlak ışık maruziyetinden kaynaklanmadığını bildirmişlerdir (Bijlenga vd., 2013).

6 ile 12 yaş arasındaki 34 DEHB tanısı olan çocuğun ve 43 sağlıklı çocuğun dahil edildiği bir çalışmada 24 saat boyunca 2 saatlik aralıklarla tükürük örneklerinden alınan melatonin profilleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda DEHB'li çocukların gece melatonin zirve değerlerinin ortalaması, kontrol grubundaki çocuklarınkinden anlamlı bir fark göstermemiştir. Deneklerin maksimum gece melatonin seviyelerine göre dağılımı her iki grupta da benzer olarak bulunmuştur (Nováková vd., 2011). 5 ile 14 yaşları arasında DEHB tanılı konmuş 136 çocuğun ve DEHB tanısı olmayan 42 kardeşin karşılaştırıldığı bir çalışmada 20.00 ve 09.00 kan örneklerinde melatonin düzeyi ile 21:00 ve 09:00 saatleri arasında idrar örneklerinden 6-S-aMT seviyeleri kıyaslanmıştır. Kan melatonin düzeyleri kontrol ve DEHB grupları arasında benzer bulunmuştur. Hiperaktivite dürtüsellik baskın alttipinde melatonin değerlerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Gece idrar 6-S-aMT düzeyleri kontrol grubunda DEHB grubuna kıyasla daha düşük bulunmuş ancak bu farkın yaşa göre düzeltilme yapıldığında ortadan kalktığı bildirilmiştir (Molina-Carballo vd., 2013). Bilgimize göre literatürde, DEHB tanılı olgularda gündüz, gece ve 24 saat 6-OH MS düzeylerinin araştırıldığı ilk çalışma Büber ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Çalışmaya psikotrop ilaç kullanımı olmayan 6-16 yaş aralığında 27 DEHB tanılı hasta ve 28 sağlıklı gönüllü kontrol dahil edilmiştir ve idrarda 6-OH MS düzeyleri gündüz, gece ve 24 saatlik olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda gündüz, gece ve 24 saatlik 6-OH MS düzeylerinin vaka grubunda anlamlı olarak daha yüksek düzeyde bulunduğu bildirilmiştir (Büber vd., 2016). Bu sonuçlar bizim çalışmamızda elde ettiğimiz DEHB grubunda kontrol grubuna kıyasla saptanan düşük 24 saatlik idrarda 6-OH melatonin sülfat düzeyleri ile çelişmektedir. Henüz görece az çalışma yapılmış bu konuda farklı sonuçlar elde edilmesi araştırmacılara farklı bakış açıları kazandırmak, daha büyük örneklemlerle çalışmalar yapmak, farklı değişkenlerin sonuçlar üzerine etkisinin araştırılmasına olanak sağlaması açısından kıymetli olacağı kanaatindeyiz.

İnsan gelişimi sırasında, uyku ritminin olgunlaştığı dönem olan 3 ay civarında melatonin düzeylerindeki ritim de belirginleşmeye başlar (Kennaway, 2000). Nokturnal melatonin düzeyi insan gelişiminin ilk 3-6 ayında düşüktür, 1-3 yaş arasında ise en yüksek değerine ulaşır ve yaşın ilerlemesiyle beraber melatonin düzeyleri ise düşer (Waldhauser vd., 1984). Yapılan bir çalışmada 3 ile 80 yaş arasındaki 115 sağlıklı bireyden gece ve gündüz melatonin üretimini temsil eden iki fraksiyona ayrılmış 24 saatlik idrar örnekleri toplanmış, melatoninin ana idrar metaboliti olan 6-OH MS gaz kromatografisi kütle spektrometrisi ile analiz edilmiştir. Bireyler

yaş gruplarına göre çocuk, ergen ve yetişkin olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, çocuklar ve ergenlerde 6-OH MS atılımının yetişkinlere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu, melatonin seviyelerindeki azalmanın vücut kütleindeki artışa bağlı olabileceği ve büyüme sürecinde melatonin seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (Young vd., 1988) Çalışmamızda grupların yaş dağılımlarının benzer olması bu hususta önemlidir. Daha önceki çalışmalarda bildirilen yaş, vücut kitle indeksi gibi melatonin düzeyine etki etmesi muhtemel faktörler melatonin düzeyleri ile ilgili çalışma sonuçlarındaki heterojeniteye etki etmiş olabilir.

Gece dışarıdan alınan melatonin, DLMO'yu öne çekmek ve uyku/uyanıklık döngüsündeki bu bozulmaları düzeltmek için çocuklar için uygun güvenlik profiline sahip yaygın bir tedavi kaynağı olarak değerlendirilebilir (Bruni vd., 2015; Salanitro vd., 2022). Melatonin takviyesinin, hem sağlıklı çocuklarda hem de nörogelişimsel bozuklukları olan çocuklarda, sabit dozda ya da doz artırımı ile uykuya dalma gecikmesini azaltmak ve toplam uyku süresini artırmak için etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Appleton vd., 2012; Gringras vd., 2017).

Melatonin takviyesinin DEHB'li hastaların davranışları üzerinde olumlu bir etkisi bulunmadığını bildiren çalışmalar olduğu gibi (Van Der Heijden vd., 2007), DEHB hastalarının uzun dönem takibinde melatonin takviyesi ile davranışlarında iyileşme olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (Hoebert vd., 2009). Van der Heijden ve arkadaşları, ilaç kullanmayan ve DEHB ile birlikte insomnia yaşayan 105 çocuğu incelemiştir. Çalışmada 4 hafta boyunca 3 mg veya 6 mg melatonin takviyesi kullanılmış ve melatonin grubunda uykuya dalma süresi önemli ölçüde öne çekilmiş, toplam uyku süresi artmıştır. Ancak, melatoninin bilişsel işlevler veya sorunla ilgili davranışlar üzerindeki etkisi doğrulanmamıştır (Van Der Heijden vd., 2007). Hoebert ve arkadaşları, DEHB'li ve uyku başlangıcı insomniası olan çocuklarda dışarıdan alınan melatonin tedavisinin etkilerini incelediği çalışmada katılımcıları ortalama 3.7 yıl takip etmiştir ve çalışma sonucunda hastaların sırasıyla %88'inde uyku, %71'inde davranış ve %61'inde ruh halinde iyileşme bildirmişlerdir (Hoebert vd., 2009). Her iki çalışmada da melatonin takviyesinin uykuya olumlu etkileri olmakla beraber davranış üzerine etkisi tutarlı bir şekilde gösterilememiştir. Çalışmalar arasındaki farklılıklar, Hoebert ve arkadaşlarının ortalama $3,66 \pm 0,12$ yıl süren en uzun gözlemi yapmış olması nedeniyle tedavi süresine bağlı olabilir şeklinde yorumlanmıştır (Hoebert vd., 2009; Rzepka-Migut & Paprocka, 2020). Çalışmamızda DEHB

grubunda ÇUBÖ puanlarının kontrol grubuna kıyasla yüksek olması, 6-OH MS değerlerinin DEHB grubunda kontrol grubuna kıyasla düşük olması DEHB’de melatonin desteği için bir temel oluşturabilir.

6-14 yaşları arasındaki DEHB tanılı çocuklar ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada ÇUBÖ uykuya Başlama ve Sürdürme Bozuklukları ile gece melatonin seviyeleri arasında orta düzeyde ilişki bildirilmiştir (Ana Luiza Decanini Miranda de Souza & Pinato, 2024). Bizim çalışmamızda ise 24 saatlik idrarda 6-OH melatonin sülfat düzeyleri ile Çocuklar için Uyku Bozuklukları Ölçeğine göre belirlenen uykuya Başlama ve Sürdürme Bozuklukları Uyku/Uyanma Geçiş Bozuklukları, Aşırı Uykululuk Bozuklukları, Uykuda Aşırı Terleme ve toplam Çocuklar için Uyku Bozuklukları Ölçeği puanı arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi. Bu durum DEHB’li çocuklarda uyku bozuklarının melatonin gündüz gece salınım paterninin etkili olabileceğini düşündürmektedir. 2020 yılında 6-12 yaş arasında yapılan bir çalışmada, kronotip ölçeği toplam puanları ile ÇUBÖ toplam puan, ÇUBÖ UBSS, ÇUBÖ USB, ÇUBÖ UUGB alt ölçek puanları arasında orta düzeyde ilişki bildirilmiştir (Eid vd., 2020). Bizim çalışmamızda ise Kronotip Ölçeği toplam puanı ile ÇUBÖ UBSS alt ölçek puanları arasında ilişki saptanmış olup, ÇUBÖ USB, ÇUBÖ UUGB alt ölçek puanları arasında ilişki saptanmadı. Ayrıca bizim çalışmamızda Kronotip Ölçeği toplam puanı ile ÇUBÖ AUB alt ölçek puanları arasında orta düzeyde ilişki saptandı. Sonuçlardaki çelişkiler, çalışmaların gruplarının tasarımlarındaki farklılıklar ve katılımcıların yaş aralıklarının değişkenlik göstermesinden kaynaklanıyor olabilir

Çalışmamız DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde uyku bozuklukları, kronotip ve 24 saatlik melatonin düzeylerini birlikte kapsamlı bir biçimde değerlendiren ilk çalışmadır. Ayrıca, gruplar arasında homojen bir dağılım sağlanarak, olası karıştırıcı değişkenlerin etkisi en aza indirilmiştir. Araştırmada kullanılan objektif ölçümler ve görece geniş bir örneklem grubu, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini ve güvenilirliğini artırmıştır. Çalışmanın bir diğer önemli güçlü yanı, mevcut literatüre yeni bir perspektif sunarak, DEHB ve melatonin arasındaki ilişkiye dair özgün bulgular elde edilmesidir. Bu bulgular, gelecekte yapılacak araştırmalara rehberlik edebilecek nitelikte olup, klinik uygulamalarda da değerli bilgiler sağlayabilir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları da göz önünde bulundurulmalıdır. İlk olarak çalışmamızda 24 saatlik melatonin bakmış olmamız, gündüz ve gece olarak sınıflandırmamız

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında gösterilebilir. Ayrıca katılımcıların öz bildirimlerine dayalı bazı veriler, yanlılık riskini artırabilir ve daha objektif ölçüm araçları ile desteklenmesi gerekmektedir. Son olarak, çalışmamız belirli bir yaş grubu ve coğrafı bölge ile sınırlı olduğundan, farklı demografik gruplarda benzer bulguların geçerliliğini incelemek için ek araştırmalar gereklidir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda kontrol grubu ve DEHB tanı kriterlerini karşılayan grubun 24 saatlik idrarda 6-OH MS düzeylerinin, Kronotip özelliklerinin ve uyku problemlerinin belirlenmesi, DEHB tanısı olan çocuklarda kronotip özellikleri ve uyku problemleri ile 24 saatlik idrarda total 6-OH MS düzeyleri arasındaki ilişkinin ortaya konması amaçlanmıştır. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) kullanılarak yapılan psikiyatrik muayeneyi takiben klinisyen tarafından hasta ile ilgili sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Ardından katılımcıların ebeveynleri Atilla Turgay Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği, Çocukluk Dönemi Kronotip Anketi ve Çocuklar İçin Uyku Bozukluğu Ölçeği doldurmuşlardır. 6-OH MS düzeylerinin tespiti için tüm katılımcılardan 24 saatlik idrar toplanmıştır.

Bu çalışma, DEHB tanılı bireylerde 24 saatlik idrar 6-OH MS düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha düşük olduğunu ortaya koyarak, melatonin metabolizmasının DEHB'nin fizyopatolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, melatonin düzeylerindeki farklılıkların nedenlerinin ve bu durumun DEHB'nin uyku problemleri üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş örneklemlemlerle, uzunlamasına tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekteki araştırmalar, DEHB'deki melatonin düzeylerini etkileyebilecek diğer biyolojik faktörleri inceleyebilir ve melatonin düzeylerinin tedaviye yanıt üzerindeki olası etkilerini değerlendirebilir. Ayrıca, bu bulgular ışığında melatonin tedavisinin DEHB'ye eşlik eden uyku problemlerindeki potansiyel yararlarını değerlendiren klinik denemelere ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bulgularından elde edilen verilerle şu sonuçlara ulaşılmıştır:

- 24 saatlik idrarda 6-OH MS düzeyi DEHB grubunda Kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı.
- 24 saat idrarda 6-OH MS düzeyi ile T-DSM-IV-Ö, ÇUBÖ ve Kronotip Ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- DEHB ve Kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, VKİ, VKİ persentil açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

- DEHB ve Kontrol grubu arasında eğitim düzeyi ve okul başarısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- DEHB grubunda ailede psikiyatrik hastalık öyküsü Kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı.
- DEHB grubunda ÇUBÖ toplam puanı, UBSS alt ölçek puanları, UUGB alt ölçek puanları, AUB alt ölçek puanları Kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı.
- DEHB grubunda Kronotip Ölçeği toplam puanı Kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı.
- DEHB grubunda akşamcıl tip kronotip daha baskın olarak saptandı.

7.KAYNAKLAR

- Adan, A., Archer, S. N., Hidalgo, M. P., Di Milia, L., Natale, V., & Randler, C. (2012). Circadian Typology: A Comprehensive Review. *Chronobiology International*, 29(9), 1153-1175. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.719971>
- Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. (2009). Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 05(03), 263-276. <https://doi.org/10.5664/jcsm.27497>
- Ağadayı, E., Çelik, N., & Başer, D. A. (2020). Turkish Validity and Reliability of the Sleep Disturbance Scale for Children. *Journal of Turkish Sleep Medicine*, 7(2), 65-72. <https://doi.org/10.4274/jtasm.galenos.2020.98598>
- Allen, R. P., & Earley, C. J. (2007). The role of iron in restless legs syndrome. *Movement Disorders*, 22(S18), S440-S448. <https://doi.org/10.1002/mds.21607>
- Allen, R. P., Picchiatti, D., Hening, W. A., Trenkwalder, C., Walters, A. S., & Montplaisi, J. (2003). Restless legs syndrome: Diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. *Sleep Medicine*, 4(2), 101-119. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(03\)00010-8](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(03)00010-8)
- American Academy of Sleep Medicine. (2014). *International Classification of Sleep Disorders* (3rd Edition).
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-3*. (3rd edition). American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. (5th edition). American Psychiatric Association.

- Ana Luiza Decanini Miranda de Souza, M. P., Célia Maria Giacheti, Maria Clara Helena Do Couto, Caio Sérgio Galina Spilla, Nathani Cristina da Silva, & Pinato, L. (2024). Sleep disturbance in children with attention-deficit hyperactivity disorder: Relationship with melatonin and behavior. *Neurological Research*, *46*(9), 803-811.
<https://doi.org/10.1080/01616412.2024.2359261>
- Ancoli-Israel, S., Cole, R., Alessi, C., Chambers, M., Moorcroft, W., & Pollak, C. P. (2003). The Role of Actigraphy in the Study of Sleep and Circadian Rhythms. *Sleep*, *26*(3), 342-392. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.3.342>
- Andrade-Silva, J., Cipolla-Neto, J., & Peliciari-Garcia, R. A. (2014). The in vitro maintenance of clock genes expression within the rat pineal gland under standard and norepinephrine-synchronized stimulation. *Neuroscience Research*, *81-82*, 1-10.
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2014.03.005>
- Antshel, K. M., Faraone, S. V., & Gordon, M. (2014). Cognitive Behavioral Treatment Outcomes in Adolescent ADHD. *Journal of Attention Disorders*, *18*(6), 483-495.
<https://doi.org/10.1177/1087054712443155>
- Appleton, R., Jones, A., Gamble, C., Williamson, P., Wiggs, L., Montgomery, P., Sutcliffe, A., Barker, C., & Gringras, P. (2012). The use of MELatonin in children with Neurodevelopmental Disorders and impaired Sleep: A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study (MENDS). *Health Technology Assessment*, *16*(40).
<https://doi.org/10.3310/hta16400>
- Aurora, R. N., Zak, R. S., Maganti, R. K., Auerbach, S. H., Casey, K. R., Chowdhuri, S., Karippot, A., Ramar, K., Kristo, D. A., Morgenthaler, T. I., & Standards of Practice Committee. (2010). Best Practice Guide for the Treatment of REM Sleep Behavior

Disorder (RBD). *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 06(01), 85-95.

<https://doi.org/10.5664/jcsm.27717>

Ayano, G., Tsegay, L., Gizachew, Y., Necho, M., Yohannes, K., Abraha, M., Demelash, S., Anbesaw, T., & Alati, R. (2023). Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in adults: Umbrella review of evidence generated across the globe. *Psychiatry Research*, 328, 115449. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115449>

Bagwell, C. L., Molina, B. S. G., Pelham, W. E., & Hoza, B. (2001). Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Problems in Peer Relations: Predictions From Childhood to Adolescence. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 40(11), 1285-1292. <https://doi.org/10.1097/00004583-200111000-00008>

Baird, A. L., Coogan, A. N., Siddiqui, A., Donev, R. M., & Thome, J. (2012). Adult attention-deficit hyperactivity disorder is associated with alterations in circadian rhythms at the behavioural, endocrine and molecular levels. *Molecular Psychiatry*, 17(10), 988-995. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.149>

Barkley, R. A. (1997). *Behavioral Inhibition, Sustained Attention, and Executive Functions: Constructing a Unifying Theory of ADHD*. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65>

Barkley, R. A. (Ed.). (2015). Attention-deficit hyperactivity disorder. İçinde *A handbook for diagnosis and treatment* (4th ed.). The Guilford Press.

Barkley, R. A., Fischer, M., Edelbrock, C. S., & Smallish, L. (1990). The Adolescent Outcome of Hyperactive Children Diagnosed by Research Criteria: I. An 8-Year Prospective Follow-up Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 29(4), 546-557. <https://doi.org/10.1097/00004583-199007000-00007>

Barkley, R. A., Fischer, M., Smallish, L., & Fletcher, K. (2002). The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source

- and definition of disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, *111*(2), 279-289.
<https://doi.org/10.1037/0021-843X.111.2.279>
- Barkley, R. A., Fischer, M., Smallish, L., & Fletcher, K. (2006). Young Adult Outcome of Hyperactive Children: Adaptive Functioning in Major Life Activities. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *45*(2), 192-202.
<https://doi.org/10.1097/01.chi.0000189134.97436.e2>
- Barnard, A. R., & Nolan, P. M. (2008). When Clocks Go Bad: Neurobehavioural Consequences of Disrupted Circadian Timing. *PLoS Genetics*, *4*(5), e1000040.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000040>
- Barry, R. (2002). EEG coherence in attention-deficit/hyperactivity disorder: A comparative study of two DSM-IV types. *Clinical Neurophysiology*, *113*(4), 579-585.
[https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00036-6](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00036-6)
- Becker, S. P., Luebke, A. M., & Langberg, J. M. (2014). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Dimensions and Sluggish Cognitive Tempo Symptoms in Relation to College Students' Sleep Functioning. *Child Psychiatry & Human Development*, *45*(6), 675-685. <https://doi.org/10.1007/s10578-014-0436-8>
- Beebe, D. W. (2006). Neurobehavioral Morbidity Associated With Disordered Breathing During Sleep in Children: A Comprehensive Review. *Sleep*, *29*(9), 1115-1134.
<https://doi.org/10.1093/sleep/29.9.1115>
- Beebe, D. W. (2011). Cognitive, Behavioral, and Functional Consequences of Inadequate Sleep in Children and Adolescents. *Pediatric Clinics of North America*, *58*(3), 649-665. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2011.03.002>
- Beebe, D. W., Wells, C. T., Jeffries, J., Chini, B., Kalra, M., & Amin, R. (2004). Neuropsychological effects of pediatric obstructive sleep apnea. *Journal of the*

International Neuropsychological Society, 10(7), 962-975.

<https://doi.org/10.1017/S135561770410708X>

Berry, R. B., Brooks, R., Gamaldo, C. E., Harding, S. M., Lloyd, R. M., Marcus, C. L.,

Vaughn, B. V., & Medicine, A. A. of S. (2015). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications: Version 2.3*. American Academy of Sleep Medicine.

<https://books.google.com.tr/books?id=SySXAQAACAAJ>

Bhutta, A. T., Cleves, M. A., Casey, P. H., Craddock, M. M., & Anand, K. J. S. (2002).

Cognitive and Behavioral Outcomes of School-Aged Children Who Were Born

Preterm: A Meta-analysis. *JAMA*, 288(6), 728. <https://doi.org/10.1001/jama.288.6.728>

Biederman, J., Ball, S. W., Monuteaux, M. C., Surman, C. B., Johnson, J. L., & Zeitlin, S.

(2007). Are Girls with ADHD at Risk for Eating Disorders? Results from a Controlled, Five-Year Prospective Study. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*,

28(4), 302-307. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3180327917>

Biederman, J., Faraone, S., Milberger, S., Curtis, S., Chen, L., Marris, A., Ouellette, C., Moore,

P., & Spencer, T. (1996). Predictors of Persistence and Remission of ADHD into

Adolescence: Results from a Four-Year Prospective Follow-up Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 35(3), 343-351.

<https://doi.org/10.1097/00004583-199603000-00016>

Biederman, J., Faraone, S. V., Monuteaux, M. C., Bober, M., & Cadogen, E. (2004). Gender

effects on Attention-Deficit/Hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biological*

Psychiatry, 55(7), 692-700. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.12.003>

- Biederman, J., Mick, E., & Faraone, S. V. (1998). Depression in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) children: “True” depression or demoralization? *Journal of Affective Disorders*, 47(1-3), 113-122. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(97\)00127-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(97)00127-4)
- Biederman, J., Newcorn, J., & Sprich, S. (1991). Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *American Journal of Psychiatry*, 148(5), 564-577. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.5.564>
- Biederman, J., Swanson, J. M., Wigal, S. B., Kratochvil, C. J., Boellner, S. W., Earl, C. Q., Jiang, J., & Greenhill, L. (2005). *Efficacy and Safety of Modafinil Film-Coated Tablets in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Flexible-Dose Study*. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0617>
- Bijlenga, D., Van Der Heijden, K. B., Breuk, M., Van Someren, E. J. W., Lie, M. E. H., Boonstra, A. M., Swaab, H. J. T., & Kooij, J. J. S. (2013). Associations Between Sleep Characteristics, Seasonal Depressive Symptoms, Lifestyle, and ADHD Symptoms in Adults. *Journal of Attention Disorders*, 17(3), 261-275. <https://doi.org/10.1177/1087054711428965>
- Bijlenga, D., Vollebregt, M. A., Kooij, J. J. S., & Arns, M. (2019). The role of the circadian system in the etiology and pathophysiology of ADHD: Time to redefine ADHD? *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 11(1), 5-19. <https://doi.org/10.1007/s12402-018-0271-z>
- Bilaç, O., & Uysal Özaslan, T. (2015). *Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Epidemiyolojisi*.

- Boeve, B. F., Silber, M. H., & Ferman, T. J. (2004). REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *17*(3), 146-157. <https://doi.org/10.1177/0891988704267465>
- Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, *1*(3), 195-204.
- Boutin, J. A., Audinot, V., Ferry, G., & Delagrangé, P. (2005). Molecular tools to study melatonin pathways and actions. *Trends in Pharmacological Sciences*, *26*(8), 412-419. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.06.006>
- Breslau, N., Roth, T., Rosenthal, L., & Andreski, P. (1996). Sleep disturbance and psychiatric disorders: A longitudinal epidemiological study of young Adults. *Biological Psychiatry*, *39*(6), 411-418. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00188-3](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00188-3)
- Brook, U., & Boaz, M. (2005). Attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) and learning disabilities (LD): Adolescents perspective. *Patient Education and Counseling*, *58*(2), 187-191. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2004.08.011>
- Brown, T.E. (2009). ADHD Comorbidities. İçinde *Handbook for ADHD Complications in Children and Adults*. American Psychiatric Publishing.
- Bruni, O., Alonso-Alconada, D., Besag, F., Biran, V., Braam, W., Cortese, S., Moavero, R., Parisi, P., Smits, M., Van Der Heijden, K., & Curatolo, P. (2015). Current role of melatonin in pediatric neurology: Clinical recommendations. *European Journal of Paediatric Neurology*, *19*(2), 122-133. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.12.007>
- Bruni, O., Ottaviano, S., Guidetti, V., Romoli, M., Innocenzi, M., Cortesi, F., & Giannotti, F. (1996). The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) Construct ion and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *Journal of Sleep Research*, *5*(4), 251-261. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1996.00251.x>

- Bubenik, G. A. (2002). Gastrointestinal Melatonin. *Digestive Diseases and Sciences*, 47(10).
- Büber, A., Çakaloz, B., Işıldar, Y., Ünlü, G., Bostancı, H. E., Aybek, H., & Herken, H. (2016). Increased urinary 6-hydroxymelatonininsulfate levels in attention deficit hyperactivity disorder diagnosed children and adolescent. *Neuroscience Letters*, 617, 195-200. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.02.016>
- Cardinali, D. P., Ladizesky, M. G., Boggio, V., Cutrera, R. A., & Mautalen, C. (2003). Melatonin effects on bone: Experimental facts and clinical perspectives. *Journal of Pineal Research*, 34(2), 81-87. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079X.2003.00028.x>
- Cardinali, D. P., & Pévet, P. (1998). Basic aspects of melatonin action. *Sleep Medicine Reviews*, 2(3), 175-190. [https://doi.org/10.1016/S1087-0792\(98\)90020-X](https://doi.org/10.1016/S1087-0792(98)90020-X)
- Carlier, P. R., Lo, M. M.-C., Lo, P. C.-K., Richelson, E., Tatsumi, M., Reynolds, I. J., & Sharma, T. A. (1998). Synthesis of a potent wide-spectrum serotonin-, norepinephrine-, dopamine-reuptake inhibitor (SNDRI) and a species-selective dopamine-reuptake inhibitor based on the gamma-amino alcohol functional group. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 8(5), 487-492. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(98\)00062-6](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(98)00062-6)
- Carrillo-Vico, A., Guerrero, J. M., Lardone, P. J., & Reiter, R. J. (2005). A Review of the Multiple Actions of Melatonin on the Immune System. *Endocrine*, 27(2), 189-200. <https://doi.org/10.1385/ENDO:27:2:189>
- Carskadon, M. A., & Dement, W. C. (t.y.). *Chapter 2 – Normal Human Sleep: An Overview*.
- Carskadon, M., & Dement, W. (1989). Normal Human Sleep: An Overview. Principles and Practice of Sleep Medicine. M.H. Kryger (Ed.). *W.B. Saunders, Philadelphia*, 3-13.

- Castellanos, F. X., & Proal, E. (2012). Large-scale brain systems in ADHD: Beyond the prefrontal–striatal model. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(1), 17-26.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.007>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2005). Mental health in the United States. Prevalence of diagnosis and medication treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder—United States. (2003). *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, *54*(34), 842-847.
- Cepeda, N. J., Cepeda, M. L., & Kramer, A. F. (2000). Task Switching and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*.
- Challet, E. (2007). Minireview: Entrainment of the Suprachiasmatic Clockwork in Diurnal and Nocturnal Mammals. *Endocrinology*, *148*(12), 5648-5655.
<https://doi.org/10.1210/en.2007-0804>
- Champier, J., Claustrat, B., Besançon, R., Eymin, C., Killer, C., Jouvet, A., Chamba, G., & Fèvre-Montange, M. (1997). Evidence for tryptophan hydroxylase and hydroxy-indol-o-methyl-transferase mRNAs in human blood platelets. *Life Sciences*, *60*(24), 2191-2197. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(97\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(97)00234-8)
- Chervin, R. D., Archbold, K. H., Dillon, J. E., Panahi, P., Pituch, K. J., Dahl, R. E., & Guilleminault, C. (2002). Inattention, Hyperactivity, and Symptoms of Sleep-Disordered Breathing. *PEDIATRICS*, *109*(3), 449-456.
<https://doi.org/10.1542/peds.109.3.449>
- Chervin, R. D., Ruzicka, D. L., Giordani, B. J., Weatherly, R. A., Dillon, J. E., Hodges, E. K., Marcus, C. L., & Guire, K. E. (2006). Sleep-Disordered Breathing, Behavior, and Cognition in Children Before and After Adenotonsillectomy. *Pediatrics*, *117*(4), e769-e778. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1837>

- Childress, A. C., & Sallee, F. R. (2012). The use of lisdexamfetamine dimesylate for the treatment of ADHD. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *12*(1), 13-26.
<https://doi.org/10.1586/ern.11.175>
- Chokroverty, S., & Ferini-Strambi, L. (Ed.). (2017). *Oxford Textbook of Sleep Disorders*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780199682003.001.0001>
- Chronis, A. M., Lahey, B. B., Pelham, W. E., Kipp, H. L., Baumann, B. L., & Lee, S. S. (2003). Psychopathology and Substance Abuse in Parents of Young Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *42*(12), 1424-1432. <https://doi.org/10.1097/00004583-200312000-00009>
- Chronis, A. M., Lahey, B. B., Pelham, W. E., Williams, S. H., Baumann, B. L., Kipp, H., Jones, H. A., & Rathouz, P. J. (2007). Maternal depression and early positive parenting predict future conduct problems in young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Developmental Psychology*, *43*(1), 70-82. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.43.1.70>
- Ciarleglio, C. M., Resuehr, H. E. S., & McMahon, D. G. (2011). Interactions of the serotonin and circadian systems: Nature and nurture in rhythms and blues. *Neuroscience*, *197*, 8-16. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.09.036>
- Claustrat, B., Brun, J., & Chazot, G. (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews*, *9*(1), 11-24.
<https://doi.org/10.1016/j.smr.2004.08.001>
- Cohen-Zion, M., & Ancoli-Israel, S. (2004). Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): A review of naturalistic and stimulant intervention

studies. *Sleep Medicine Reviews*, 8(5), 379-402.

<https://doi.org/10.1016/j.smr.2004.06.002>

Collop, N. A., Anderson, W. M., Boehlecke, B., Claman, D., & Goldberg, R., Gottlieb, D. J., Hudgel, D., Sateia, M., Schwab, R. (2007). Clinical Guidelines for the Use of Unattended Portable Monitors in the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adult Patients. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 03(07), 737-747.

<https://doi.org/10.5664/jcsm.27032>

Connor, D. F. (2002). Aggression and Antisocial Behavior in Children and Adolescents. *Çinde Research and Treatment*. Guilford Press.

Connor, D. F., Fletcher, K. E., & Swanson, J. M. (1987). *A Meta-Analysis of Clonidine for Symptoms of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*.

Connor, D. F., Steeber, J., & McBurnett, K. (2010). A Review of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Complicated by Symptoms of Oppositional Defiant Disorder or Conduct Disorder. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 31(5), 427-440. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181e121bd>

Coogan, A. N., & McGowan, N. M. (2017). A systematic review of circadian function, chronotype and chronotherapy in attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 9(3), 129-147.

<https://doi.org/10.1007/s12402-016-0214-5>

Corkum, P., Tannock, R., & Moldofsky, H. (1998). *Sleep Disturbances in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*.

Cortese, S. (2020). Pharmacologic Treatment of Attention Deficit–Hyperactivity Disorder. *New England Journal of Medicine*, 383(11), 1050-1056.

<https://doi.org/10.1056/NEJMra1917069>

- Cortese, S., Brown, T. E., Corkum, P., Gruber, R., O'Brien, L. M., Stein, M., Weiss, M., & Owens, J. (2013). Assessment and Management of Sleep Problems in Youths With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 52(8), 784-796. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.06.001>
- Cortese, S., Faraone, S. V., Konofal, E., & Lecendreux, M. (2009). Sleep in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Subjective and Objective Studies. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 48(9), 894-908. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181ac09c9>
- Cortese, S., Konofal, E., Lecendreux, M., Arnulf, I., Mouren, M.-C., Darra, F., & Bernardina, B. D. (2005). Restless Legs Syndrome and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review of the Literature. *Sleep*, 28(8), 1007-1013. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.8.1007>
- Cortese, S., Lecendreux, M., Mouren, M.-C., & Konofal, E. (2006). ADHD AND INSOMNIA. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45(4), 384-385. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000199577.12145.bc>
- Cubero-Millán, I., Molina-Carballo, A., Machado-Casas, I., Fernández-López, L., Martínez-Serrano, S., Tortosa-Pinto, P., Ruiz-López, A., Luna-del-Castillo, J.-D., Uberos, J., & Muñoz-Hoyos, A. (2014). Methylphenidate Ameliorates Depressive Comorbidity in ADHD Children without any Modification on Differences in Serum Melatonin Concentration between ADHD Subtypes. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(9), 17115-17129. <https://doi.org/10.3390/ijms150917115>
- Çam, A., & Erdoğan, M. F. (2003). Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 56(2). https://doi.org/10.1501/Tipfak_00000000058

- Daviss, W. B. (2008). *A Review of Co-Morbid Depression in Pediatric ADHD: Etiologies, Phenomenology, and Treatment*.
- Deault, L. C. (2010). A Systematic Review of Parenting in Relation to the Development of Comorbidities and Functional Impairments in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Child Psychiatry & Human Development*, 41(2), 168-192. <https://doi.org/10.1007/s10578-009-0159-4>
- Dement, W., & Kleitman, N. (1957). Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 9(4), 673-690. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(57\)90088-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(57)90088-3)
- Demontis, D., Walters, R. K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T. D., Agerbo, E., Baldursson, G., Belliveau, R., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-Hansen, M., Cerrato, F., Chambert, K., Churchhouse, C., Dumont, A., Eriksson, N., Gandal, M., Goldstein, J. I., Grasby, K. L., Grove, J., ... Neale, B. M. (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics*, 51(1), 63-75. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0269-7>
- Dijk, D.-J., & Archer, S. N. (2009). Light, Sleep, and Circadian Rhythms: Together Again. *PLoS Biology*, 7(6), e1000145. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000145>
- Donfrancesco, R., Miano, S., Martines, F., Ferrante, L., Melegari, M. G., & Masi, G. (2011). Bipolar disorder co-morbidity in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*, 186(2-3), 333-337. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.07.008>
- D'Onofrio, B. M., Rickert, M. E., Frans, E., Kuja-Halkola, R., Almqvist, C., Sjölander, A., Larsson, H., & Lichtenstein, P. (2014). Paternal Age at Childbearing and Offspring

- Psychiatric and Academic Morbidity. *JAMA Psychiatry*, 71(4), 432.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4525>
- Duffy, J. F., & Czeisler, C. A. (2009). Effect of Light on Human Circadian Physiology. *Sleep Medicine Clinics*, 4(2), 165-177. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2009.01.004>
- Duffy, J. F., & Wright, K. P. (2005). Entrainment of the Human Circadian System by Light. *Journal of Biological Rhythms*, 20(4), 326-338.
<https://doi.org/10.1177/0748730405277983>
- DuPaul, G. J., & Stoner, G. (2014). ADHD in the Schools. *İçinde Assessment and Intervention Strategies* (3rd ed.). Guilford Press.
- DuPaul, G. J., Volpe, R. J., Jitendra, A. K., Lutz, J. G., Lorah, K. S., & Gruber, R. (2004). Elementary school students with AD/HD: Predictors of academic achievement. *Journal of School Psychology*, 42(4), 285-301.
<https://doi.org/10.1016/j.jsp.2004.05.001>
- DuPaul, G. J., & Weyandt, L. L. (2006). School-based Intervention for Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Effects on academic, social, and behavioural functioning. *International Journal of Disability, Development and Education*, 53(2), 161-176. <https://doi.org/10.1080/10349120600716141>
- Dursun, O. B., Ogutlu, H., & Esin, I. S. (2015). Turkish Validation and Adaptation of Children's Chronotype Questionnaire (CCTQ). *The Eurasian Journal of Medicine*, 47(1), 56-61. <https://doi.org/10.5152/eajm.2014.0061>
- Durukan, İ., Karaman, D., Kara, K., Türker, T., Tufan, A. E., Yalçın, Ö., & Karabekiroğlu, K. (2011). Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran hastalarda tanı dağılımı / Diagnoses of patients referring to a child and adolescent psychiatry outpatient clinic.

- Dusunen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 113-120.
<https://doi.org/10.5350/DAJPN2011240204>
- Earley, C. (2004). The treatment of restless legs syndrome with intravenous iron dextran.
Sleep Medicine, 5(3), 231-235. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2004.03.002>
- Eckert, D. J., Malhotra, A., & Jordan, A. S. (2009). Mechanisms of Apnea. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 51(4), 313-323. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2008.02.003>
- Efron, D., Lycett, K., & Sciberras, E. (2014). Use of sleep medication in children with ADHD.
Sleep Medicine, 15(4), 472-475. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.10.018>
- Eid, B., Bou Saleh, M., Melki, I., Torbey, P.-H., Najem, J., Saber, M., El Osta, N., & Rabbaa Khabbaz, L. (2020). Evaluation of Chronotype Among Children and Associations With BMI, Sleep, Anxiety, and Depression. *Frontiers in Neurology*, 11, 416.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00416>
- Elbe, D., Bsp, A. M., & Reddy, D. (2010). *Focus on Lisdexamfetamine: A Review of its use in Child and Adolescent Psychiatry*.
- Ercan, E. S., Amado, S., Somer, O., & Cikoğlu, S. (2001). Development of A Test Battery for the Assessment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health*, 8, 132-144.
<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:142700374>
- Ercan, E. S., Bilaç, Ö., Uysal Özaslan, T., & Akyol Ardic, U. (2016). Prevalence of Psychiatric Disorders Among Turkish Children: The Effects of Impairment and Sociodemographic Correlates. *Child Psychiatry & Human Development*, 47(1), 35-42.
<https://doi.org/10.1007/s10578-015-0541-3>
- Ercan, E. S., Polanczyk, G., Akyol Ardic, U., Yuce, D., Karacetin, G., Tufan, A. E., Tural, U., Aksu, H., Aktepe, E., Rodopman Arman, A., Başgöl, S., Bilac, O., Coşkun, M., Celik,

- G. G., Karakoc Demirkaya, S., Dursun, B. O., Durukan, İ., Fidan, T., Perdahlı Fiş, N., ... Yıldız, N. (2019). The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: A cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). *Nordic Journal of Psychiatry*, 73(2), 132-140. <https://doi.org/10.1080/08039488.2019.1574892>
- Fabiano, G. A., Pelham, W. E., Coles, E. K., Gnagy, E. M., Chronis-Tuscano, A., & O'Connor, B. C. (2009). A meta-analysis of behavioral treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Psychology Review*, 29(2), 129-140. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2008.11.001>
- Faraone, S. V. (2009). *Using Meta-analysis to Compare the Efficacy of Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Youths*.
- Faraone, S. V., & Biederman, J. (1998). Neurobiology of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *BIOL PSYCHIATRY*.
- Faraone, S. V., & Biederman, J. (2000). Nature, Nurture, and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Developmental Review*, 20(4), 568-581. <https://doi.org/10.1006/drev.2000.0515>
- Faraone, S. V., & Buitelaar, J. (2010). Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 19(4), 353-364. <https://doi.org/10.1007/s00787-009-0054-3>
- Faraone, S. V., & Larsson, H. (2019). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 24(4), 562-575. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0>
- Faraone, S. V., & Mick, E. (2010). Molecular Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 33(1), 159-180. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.12.004>

- Feinberg, I., & Floyd, T. C. (1979). Systematic Trends Across the Night in Human Sleep Cycles. *Psychophysiology*, *16*(3), 283-291. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1979.tb02991.x>
- Findling, R. L., Aman, M. G., Eerdeken, M., Derivan, A., & Lyons, B. (2004). Long-Term, Open-Label Study of Risperidone in Children With Severe Disruptive Behaviors and Below-Average IQ. *Am J Psychiatry*.
- Fisher, B. C., Garges, D. M., Yoon, S. Y. R., Maguire, K., Zipay, D., & Gambino, M. (2014). Sex Differences and the Interaction of Age and Sleep Issues in Neuropsychological Testing Performance across the Lifespan in an Add/Adhd Sample from the Years 1989 to 2009. *Psychological Reports*, *114*(2), 404-438E. <https://doi.org/10.2466/15.10.PR0.114k23w0>
- Frampton, J. E. (2016). Lisdexamfetamine: A Review in ADHD in Adults. *CNS Drugs*, *30*(4), 343-354. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0327-6>
- Gamble, K. L., May, R. S., Besing, R. C., Tankersly, A. P., & Fargason, R. E. (2013). Delayed Sleep Timing and Symptoms in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Controlled Actigraphy Study. *Chronobiology International*, *30*(4), 598-606. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.754454>
- Gapin, J. I., Labban, J. D., & Etnier, J. L. (2011). The effects of physical activity on attention deficit hyperactivity disorder symptoms: The evidence. *Preventive Medicine*, *52*, S70-S74. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2011.01.022>
- Germain, A., & Kupfer, D. J. (2008). Circadian rhythm disturbances in depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, *23*(7), 571-585. <https://doi.org/10.1002/hup.964>

- Getahun, D., Jacobsen, S. J., Fassett, M. J., Chen, W., Demissie, K., & Rhoads, G. G. (2013). Recent Trends in Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Pediatrics*, *167*(3), 282. <https://doi.org/10.1001/2013.jamapediatrics.401>
- Giles, T., Lasserson, T., Smith, B., White, J., Wright, J., & Cates, C. (2006). Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. İçinde The Cochrane Collaboration (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (s. CD001106.pub2). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001106.pub2>
- Gizer, I. R., Ficks, C., & Waldman, I. D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: A meta-analytic review. *Human Genetics*, *126*(1), 51-90. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0694-x>
- Golan, N., Shahar, E., Ravid, S., & Pillar, G. (2004). Sleep Disorders and Daytime Sleepiness in Children with Attention-Deficit/ Hyperactive Disorder. *Sleep*, *27*(2), 261-266. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.2.261>
- Gottlieb, D. J., Vezina, R. M., Chase, C., Lesko, S. M., Heeren, T. C., Weese-Mayer, D. E., Auerbach, S. H., & Corwin, M. J. (2003). Symptoms of Sleep-Disordered Breathing in 5-Year-Old Children Are Associated With Sleepiness and Problem Behaviors. *Pediatrics*, *112*(4), 870-877. <https://doi.org/10.1542/peds.112.4.870>
- Gozal, D. (1998). Sleep-Disordered Breathing and School Performance in Children. *Pediatrics*, *102*(3), 616-620. <https://doi.org/10.1542/peds.102.3.616>
- Gringras, P., Nir, T., Breddy, J., Frydman-Marom, A., & Findling, R. L. (2017). Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *56*(11), 948-957.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.09.414>

- Gruber, R., Fontil, L., Bergmame, L., Wiebe, S. T., Amsel, R., Frenette, S., & Carrier, J. (2012). Contributions of circadian tendencies and behavioral problems to sleep onset problems of children with ADHD. *BMC Psychiatry, 12*(1), 212. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-212>
- Gruber, R., Wiebe, S., Montecalvo, L., Brunetti, B., Amsel, R., & Carrier, J. (2011). Impact of Sleep Restriction on Neurobehavioral Functioning of Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Sleep, 34*(3), 315-323. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.3.315>
- Hampp, G., Ripperger, J. A., Houben, T., Schmutz, I., Blex, C., Perreau-Lenz, S., Brunk, I., Spanagel, R., Ahnert-Hilger, G., Meijer, J. H., & Albrecht, U. (2008). Regulation of Monoamine Oxidase A by Circadian-Clock Components Implies Clock Influence on Mood. *Current Biology, 18*(9), 678-683. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.04.012>
- Happe, S., Sauter, C., Klösch, G., Saletu, B., & Zeitlhofer, J. (2003). Gabapentin versus Ropinirole in the Treatment of Idiopathic Restless Legs Syndrome. *Neuropsychobiology, 48*(2), 82-86. <https://doi.org/10.1159/000072882>
- Harpin, V. A. (2005). The effect of ADHD on the life of an individual, their family, and community from preschool to adult life. *Archives of Disease in Childhood, 90*(suppl_1), i2-i7. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.059006>
- Harvey, E., Danforth, J. S., McKee, T. E., Ulaszek, W. R., & Friedman, J. L. (2003). Parenting of children with Attention-Defecit/Hyperactivity Disorder (ADHD): The role of parental ADHD symptomatology. *Journal of Attention Disorders, 7*(1), 31-42. <https://doi.org/10.1177/108705470300700104>
- Hickie, I. B., & Rogers, N. L. (2011). Novel melatonin-based therapies: Potential advances in the treatment of major depression. *The Lancet, 378*(9791), 621-631. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60095-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60095-0)

- Hill, S. M., Blask, D. E., Xiang, S., Yuan, L., Mao, L., Dauchy, R. T., Dauchy, E. M., Frasch, T., & Duplessis, T. (2011). Melatonin and Associated Signaling Pathways that Control Normal Breast Epithelium and Breast Cancer. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, *16*(3), 235-245. <https://doi.org/10.1007/s10911-011-9222-4>
- Hodgkins, P., Setyawan, J., Mitra, D., Davis, K., Quintero, J., Fridman, M., Shaw, M., & Harpin, V. (2013). Management of ADHD in children across Europe: Patient demographics, physician characteristics and treatment patterns. *European Journal of Pediatrics*, *172*(7), 895-906. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-1969-8>
- Hoebert, M., Van Der Heijden, K. B., Van Geijlswijk, I. M., & Smits, M. G. (2009). Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *Journal of Pineal Research*, *47*(1), 1-7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2009.00681.x>
- Hoogman, M., Bralten, J., Hibar, D. P., Mennes, M., Zwiers, M. P., Schweren, L. S. J., Van Hulzen, K. J. E., Medland, S. E., Shumskaya, E., Jahanshad, N., Zeeuw, P. D., Szekely, E., Sudre, G., Wolfers, T., Onnink, A. M. H., Dammers, J. T., Mostert, J. C., Vives-Gilabert, Y., Kohls, G., ... Franke, B. (2017). Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: A cross-sectional mega-analysis. *The Lancet Psychiatry*, *4*(4), 310-319. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30049-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30049-4)
- Horne, J. A., & Ostberg, O. (1976). A Self Assessment Questionnaire to Determine Morningness Eveningness in Human Circadian Rhythms. *International journal of chronobiology*, *4*, 97-110.
- Huang, Y.-S., Guilleminault, C., Li, H.-Y., Yang, C.-M., Wu, Y.-Y., & Chen, N.-H. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder with obstructive sleep apnea: A treatment

outcome study. *Sleep Medicine*, 8(1), 18-30.

<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.05.016>

Hvolby, A. (2015). Associations of sleep disturbance with ADHD: Implications for treatment.

ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders, 7(1), 1-18.

<https://doi.org/10.1007/s12402-014-0151-0>

Hvolby, A., Jørgensen, J., & Bilenberg, N. (2008). Actigraphic and Parental Reports of Sleep

Difficulties in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 162(4), 323.

<https://doi.org/10.1001/archpedi.162.4.323>

Imeraj, L., Sonuga-Barke, E., Antrop, I., Roeyers, H., Wiersema, R., Bal, S., & Deboutte, D.

(2012). Altered circadian profiles in attention-deficit/hyperactivity disorder: An integrative review and theoretical framework for future studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(8), 1897-1919.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.04.007>

Ivanenko, A., Crabtree, V. M., & Gozal, D. (2004). Sleep in children with psychiatric disorders. *Pediatric Clinics of North America*, 51(1), 51-68.

[https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(03\)00181-0](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(03)00181-0)

J D Kales vd. (1979). Sleepwalking and night terrors related to febrile illness. *American*

Journal of Psychiatry, 136(9), 1214-1215. <https://doi.org/10.1176/ajp.136.9.1214>

Janecka, M., Hansen, S. N., Modabbernia, A., Browne, H. A., Buxbaum, J. D., Schendel, D.

E., Reichenberg, A., Parner, E. T., & Grice, D. E. (2019). Parental Age and Differential Estimates of Risk for Neuropsychiatric Disorders: Findings From the Danish Birth Cohort. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent*

Psychiatry, 58(6), 618-627. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.09.447>

- Javaheri, S., & Dempsey, J. A. (2013). Central Sleep Apnea. İçinde Y. S. Prakash (Ed.), *Comprehensive Physiology* (1. bs, ss. 141-163). Wiley.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c110057>
- Jerome, L. (2001). Can Methylphenidate Facilitate Sleep in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder? *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *11*(1), 109-109. <https://doi.org/10.1089/104454601750143564>
- Johnson, E. O., & Roth, T. (2006). An Epidemiologic Study of Sleep-Disordered Breathing Symptoms Among Adolescents. *Sleep*, *29*(9), 1135-1142.
<https://doi.org/10.1093/sleep/29.9.1135>
- Johnston, C., & Mash, E. J. (2001). Families of Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Review and Recommendations for Future Research. *Clinical Child and Family Psychology Review*.
- Jones, B. E. (2005). From waking to sleeping: Neuronal and chemical substrates. *Trends in Pharmacological Sciences*, *26*(11), 578-586. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.09.009>
- Kennaway, D. J. (2000). Melatonin and development: Physiology and pharmacology. *Seminars in Perinatology*, *24*(4), 258-266. <https://doi.org/10.1053/sper.2000.8594>
- Kessler, R. C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C. K., Demler, O., Faraone, S. V., Greenhill, L. L., Howes, M. J., Secnik, K., Spencer, T., Ustun, T. B., Walters, E. E., & Zaslavsky, A. M. (2006). The Prevalence and Correlates of Adult ADHD in the United States: Results From the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*.
- Konofal, E., Lecendreux, M., Arnulf, I., & Mouren, M.-C. (2004). Iron Deficiency in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *ARCH PEDIATR ADOLESC MED*, *158*.

- Konofal, E., Lecendreux, M., & Cortese, S. (2010). Sleep and ADHD. *Sleep Medicine, 11*(7), 652-658. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.02.012>
- Kooij, J. J. S., & Bijlenga, D. (2014). High Prevalence of Self-Reported Photophobia in Adult ADHD. *Frontiers in Neurology, 5*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00256>
- Köroğlu, E. (2013). *Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) Tanı Ölçütleri El Kitabından (E. Çev.Köroğlu (ed.)).* Hekimler Yayın Birliği.
- Kratochvil, C. J., Lake, M., Pliszka, S. R., & Walkup, J. T. (2005). Pharmacological Management of Treatment-Induced Insomnia in ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 44*(5), 499-501. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000155322.32500.3a>
- Kratochvil, C. J., Newcorn, J. H., Arnold, L. E., Duesenberg, D., Emslie, G. J., Quintana, H., Sarkis, E. H., Wagner, K. D., Gao, H., Michelson, D., & Biederman, J. (2005). Atomoxetine Alone or Combined With Fluoxetine for Treating ADHD With Comorbid Depressive or Anxiety Symptoms. *J. AM. ACAD. CHILD ADOLESC. PSYCHIATRY*.
- Kryger, M. H., Roth, T., & Dement, W. C. (2010). *Principles and Practice of Sleep Medicine—E-Book: Expert Consult—Online and Print*. Elsevier Health Sciences. <https://books.google.com.tr/books?id=3B52V4PnrVkC>
- Kushida, C. A. (2016). Sleep deprivation: Basic science, physiology and behavior. İçinde *Sleep Deprivation: Basic Science, Physiology and Behavior*.
- Lal, C., Strange, C., & Bachman, D. (2012). Neurocognitive Impairment in Obstructive Sleep Apnea. *Chest, 141*(6), 1601-1610. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2214>

- Lanfumey, L., Mongeau, R., & Hamon, M. (2013). Biological rhythms and melatonin in mood disorders and their treatments. *Pharmacology & Therapeutics*, *138*(2), 176-184.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.01.005>
- Langberg, J. M., Dvorsky, M. R., Marshall, S., & Evans, S. W. (2013). Clinical implications of daytime sleepiness for the academic performance of middle school-aged adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Sleep Research*, *22*(5), 542-548. <https://doi.org/10.1111/jsr.12049>
- Lara, C., Fayyad, J., De Graaf, R., Kessler, R. C., Aguilar-Gaxiola, S., Angermeyer, M., Demyttenaere, K., De Girolamo, G., Haro, J. M., Jin, R., Karam, E. G., Lépine, J.-P., Mora, M. E. M., Ormel, J., Posada-Villa, J., & Sampson, N. (2009). Childhood Predictors of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biological Psychiatry*, *65*(1), 46-54. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.005>
- Lecendreux, M., Konofal, E., Bouvard, M., Falissard, B., & Mouren-Sime, M.-C. (2000). *Sleep and Alertness in Children with ADHD*.
- Lee-Chiong, T. L. (2002). *Sleep medicine*. M. J. Sateia, & M. A. Carskadon (Eds.).
- Lerner, A. B., Case, J. D., & Takahashi, Y. (1960). Isolation of Melatonin and 5-Methoxyindole-3-acetic Acid from Bovine Pineal Glands. *Journal of Biological Chemistry*, *235*(7), 1992-1997. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)69351-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)69351-2)
- Lesch, K.-P., Timmesfeld, N., Renner, T. J., Halperin, R., Röser, C., Nguyen, T. T., Craig, D. W., Romanos, J., Heine, M., Meyer, J., Freitag, C., Warnke, A., Romanos, M., Schäfer, H., Walitza, S., Reif, A., Stephan, D. A., & Jacob, C. (2008). Molecular genetics of adult ADHD: Converging evidence from genome-wide association and extended

- pedigree linkage studies. *Journal of Neural Transmission*, 115(11), 1573-1585.
<https://doi.org/10.1007/s00702-008-0119-3>
- Linnet, K. M., Dalsgaard, S., Obel, C., Wisborg, K., Henriksen, T. B., Rodriguez, A., Kotimaa, A., Moilanen, I., Thomsen, P. H., Olsen, J., & Jarvelin, M.-R. (2003). Maternal Lifestyle Factors in Pregnancy Risk of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Associated Behaviors: Review of the Current Evidence. *American Journal of Psychiatry*, 160(6), 1028-1040. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.6.1028>
- Liu, C., Fukuhara, C., Wessel, J. H., Iuvone, P. M., & Tosini, G. (2004). Localization of Aa-nat mRNA in the rat retina by fluorescence in situ hybridization and laser capture microdissection. *Cell and Tissue Research*, 315(2), 197-201.
<https://doi.org/10.1007/s00441-003-0822-1>
- Lockley, S. W., Skene, D. J., & Arendt, J. (1999). Comparison between subjective and actigraphic measurement of sleep and sleep rhythms. *Journal of Sleep Research*, 8(3), 175-183. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1999.00155.x>
- Loe, I. M., & Feldman, H. M. (2007). Academic and Educational Outcomes of Children With ADHD. *Journal of Pediatric Psychology*, 32(6), 643-654.
<https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsl054>
- López Seco, F., Aguado-Gracia, J., Mundo-Cid, P., Acosta-García, S., Martí-Serrano, S., Gaviria, A. M., Vilella, E., & Masana-Marín, A. (2015). Maternal psychiatric history is associated with the symptom severity of ADHD in offspring. *Psychiatry Research*, 226(2-3), 507-512. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.02.010>
- Macchi, M. M., & Bruce, J. N. (2004). Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 25(3-4), 177-195.
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2004.08.001>

- Mahowald, M. W., & Schenck, C. H. (2000). Diagnosis and management of parasomnias. *Clinical Cornerstone*, 2(5), 48-54. [https://doi.org/10.1016/S1098-3597\(00\)90040-1](https://doi.org/10.1016/S1098-3597(00)90040-1)
- Mannuzza, S., & Klein, R. G. (2000). Long-term Prognosis in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 9(3), 711-726. [https://doi.org/10.1016/S1056-4993\(18\)30114-7](https://doi.org/10.1016/S1056-4993(18)30114-7)
- Manor, Eisenberg, J., Tyano, S., I. Sever, Y., Cohen, H., Ebstein, R. P., & Kotler, M. (2001). Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *American journal of medical genetics*, 105(1), 91-95.
- Margari, F., Craig, F., Petruzzelli, M. G., Lamanna, A., Matera, E., & Margari, L. (2013). Parents psychopathology of children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Research in Developmental Disabilities*, 34(3), 1036-1043. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.12.001>
- Martinussen, R., Hayden, J., Hogg-Johnson, S., & Tannock, R. (2005). A Meta-Analysis of Working Memory Impairments in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44(4), 377-384. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000153228.72591.73>
- McGough, J. J., Loo, S. K., Sturm, A., Cowen, J., Leuchter, A. F., & Cook, I. A. (2015). An Eight-week, Open-trial, Pilot Feasibility Study of Trigeminal Nerve Stimulation in Youth With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder. *Brain Stimulation*, 8(2), 299-304. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.013>
- McGough, J. J., Sturm, A., Cowen, J., Tung, K., Salgari, G. C., Leuchter, A. F., Cook, I. A., Sugar, C. A., & Loo, S. K. (2019). Double-Blind, Sham-Controlled, Pilot Study of Trigeminal Nerve Stimulation for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of*

the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 58(4), 403-411.e3.

<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.11.013>

Meltzer, L. J., & Mindell, J. A. (2006). Sleep and Sleep Disorders in Children and Adolescents. *Psychiatric Clinics of North America*, 29(4), 1059-1076.

<https://doi.org/10.1016/j.psc.2006.08.004>

Merikanto, I., Lahti, T., Puolijoki, H., Vanhala, M., Peltonen, M., Laatikainen, T., Vartiainen, E., Salomaa, V., Kronholm, E., & Partonen, T. (2013). Associations of Chronotype and Sleep With Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes. *Chronobiology International*, 30(4), 470-477.

<https://doi.org/10.3109/07420528.2012.741171>

Merwood, A., Greven, C. U., Price, T. S., Rijdsdijk, F., Kuntsi, J., McLoughlin, G., Larsson, H., & Asherson, P. J. (2013). Different heritabilities but shared etiological influences for parent, teacher and self-ratings of ADHD symptoms: An adolescent twin study.

Psychological Medicine, 43(9), 1973-1984.

<https://doi.org/10.1017/S0033291712002978>

Michelson, D., Faries, D., Wernicke, J., Kelsey, D., Kendrick, K., Sallee, F. R., & Spencer, T. (2001). *Atomoxetine in the Treatment of Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Response Study*.

Mick, E., Biederman, J., Jetton, J., & Faraone, S. V. (2000). Sleep Disturbances Associated with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Impact of Psychiatric Comorbidity and Pharmacotherapy. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 10(3), 223-231. <https://doi.org/10.1089/10445460050167331>

Miller, L. L., Gustafsson, H. C., Tipsord, J., Song, M., Nousen, E., Dieckmann, N., & Nigg, J. T. (2018). Is the Association of ADHD with Socio-Economic Disadvantage Explained

- by Child Comorbid Externalizing Problems or Parent ADHD? *Journal of Abnormal Child Psychology*, 46(5), 951-963. <https://doi.org/10.1007/s10802-017-0356-8>
- Mogavero, F., Jager, A., & Glennon, J. C. (2018). Clock genes, ADHD and aggression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 91, 51-68. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.11.002>
- Mokhlesi, B. (2010). Obesity Hypoventilation Syndrome: A State-of-the-Art Review. *RESPIRATORY CARE*, 55(10).
- Molina-Carballo, A., Naranjo-Gómez, A., Uberos, J., Justicia-Martínez, F., Ruiz-Ramos, M.-J., Cubero-Millán, I., Contreras-Chova, F., Augustin-Morales, M.-C., Khaldy-Belkadi, H., & Muñoz-Hoyos, A. (2013). Methylphenidate effects on blood serotonin and melatonin levels may help to synchronise biological rhythms in children with ADHD. *Journal of Psychiatric Research*, 47(3), 377-383. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.09.020>
- Mollaoglu, H., & Özgüner, M. F. (2005). Yaşlanma sürecinde melatoninin rolü. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi; Vol 12, No 3 (2005)*.
- Monteleone, P., Natale, M., La Rocca, A., & Maj, M. (1997). Decreased nocturnal secretion of melatonin in drug-free schizophrenics: No change after subchronic treatment with antipsychotics. *Neuropsychobiology*, 36(4), 159-163. <https://doi.org/10.1159/000119377>
- Morgenthaler, T. I., Kapur, V. K., Brown, T., Swick, T. J., Alessi, C., Aurora, R. N., Boehlecke, B., Jr, A. L. C., Friedman, L., Maganti, R., Owens, J., Pancer, J., & Zak, R. (2007). *Practice Parameters for the Treatment of Narcolepsy and other Hypersomnias of Central Origin*. 30(12).

- Morgenthaler, T. I., Lee-Chiong, T., Alessi, C., Friedman, L., Aurora, R. N., Boehlecke, B., Brown, T., Chesson, A. L., Kapur, V., Maganti, R., Owens, J., Pancer, J., Swick, T. J., & Zak, R. (2007). Practice Parameters for the Clinical Evaluation and Treatment of Circadian Rhythm Sleep Disorders. *Sleep*, *30*(11), 1445-1459.
<https://doi.org/10.1093/sleep/30.11.1445>
- Morin, C. M., & Benca, R. (2012). Chronic insomnia. *The Lancet*, *379*(9821), 1129-1141.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60750-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60750-2)
- Morón, J. A., Brockington, A., Wise, R. A., Rocha, B. A., & Hope, B. T. (2002). Dopamine Uptake through the Norepinephrine Transporter in Brain Regions with Low Levels of the Dopamine Transporter: Evidence from Knock-Out Mouse Lines. *The Journal of Neuroscience*, *22*(2), 389-395. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-02-00389.2002>
- Nagy, A. D., Iwamoto, A., Kawai, M., Goda, R., Matsuo, H., Otsuka, T., Nagasawa, M., Furuse, M., & Yasuo, S. (2015). Melatonin adjusts the expression pattern of clock genes in the suprachiasmatic nucleus and induces antidepressant-like effect in a mouse model of seasonal affective disorder. *Chronobiology International*, *32*(4), 447-457.
<https://doi.org/10.3109/07420528.2014.992525>
- Najib, J., Wimer, D., Zeng, J., Lam, K. W., Romanyak, N., Morgan, E. P., & Thadavila, A. (2017). Review of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Central Nervous System Disease*, *9*, 1179573517728090. <https://doi.org/10.1177/1179573517728090>
- Nakanishi, H., Sun, Y., Nakamura, R. K., Mori, K., Ito, M., Suda, S., Namba, H., Storch, F. I., Dang, T. P., Mendelson, W., Mishkin, M., Kennedy, C., Gillin, J. C., Smith, C. B., & Sokoloff, L. (1997). Positive Correlations Between Cerebral Protein Synthesis Rates

and Deep Sleep in *Macaca mulatta*. *European Journal of Neuroscience*, 9(2), 271-279.

<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1997.tb01397.x>

Nigg, J., Nikolas, M., & Burt, S. A. (2010). Measured Gene-by-Environment Interaction in Relation to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(9), 863-873.

<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.01.025>

Nováková, M., Paclt, I., Ptáček, R., Kuželová, H., Hájek, I., & Sumová, A. (2011). Salivary Melatonin Rhythm as a Marker of the Circadian System in Healthy Children and Those With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Chronobiology International*, 28(7), 630-637. <https://doi.org/10.3109/07420528.2011.596983>

Nowak, J. Z., & Zawilska, J. B. (1998). *Melatonin and its physiological and therapeutic properties*. 20.

Nurnberger, J. I., Jr, Adkins, S., Lahiri, D. K., Mayeda, A., Hu, K., Lewy, A., Miller, A., Bowman, E. S., Miller, M. J., Rau, N. L., Smiley, C., & Davis-Singh, D. (2000). Melatonin Suppression by Light in Euthymic Bipolar and Unipolar Patients. *Archives of General Psychiatry*, 57(6), 572-579. <https://doi.org/10-1001/pubs.Arch Gen Psychiatry-ISSN-0003-990x-57-6-yoa8198>

O'Brien, L. M. (2009). The Neurocognitive Effects of Sleep Disruption in Children and Adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 18(4), 813-823. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2009.04.008>

O'Brien, L. M., Holbrook, C. R., Mervis, C. B., Klaus, C. J., Bruner, J. L., Raffield, T. J., Rutherford, J., Mehl, R. C., Wang, M., Tuell, A., Hume, B. C., & Gozal, D. (2003). Sleep and Neurobehavioral Characteristics of 5- to 7-Year-Old Children With

- Parentally Reported Symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, 111(3), 554-563. <https://doi.org/10.1542/peds.111.3.554>
- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan. *Sleep*, 27(7), 1255-1273. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255>
- Oner, P., & Oner, O. (2008). Relationship of Ferritin to Symptom Ratings Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Effect of Comorbidity. *Child Psychiatry and Human Development*, 39(3), 323-330. <https://doi.org/10.1007/s10578-007-0095-0>
- Oosterloo, M., Lammers, G. J., Overeem, S., De Noord, I., & Kooij, J. J. S. (2006). Possible confusion between primary hypersomnia and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*, 143(2-3), 293-297. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.02.009>
- Owens, J. A. (2005). The ADHD and Sleep Conundrum: A Review. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 26(4), 312-322. <https://doi.org/10.1097/00004703-200508000-00011>
- Owens, J. A. (2008). *Sleep Disorders and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*.
- Owens, J., Gruber, R., Brown, T., Corkum, P., Cortese, S., O'Brien, L., Stein, & M., & Weiss, M. (2013). Future research directions in sleep and ADHD: report of a consensus working group. *Journal of attention disorders*, 17(7), 550-564. <https://doi.org/10.1177/1087054712457992>
- Panda, S., Antoch, M. P., Miller, B. H., Su, A. I., Schook, A. B., Straume, M., Schultz, P. G., Kay, S. A., Takahashi, J. S., & Hogenesch, J. B. (2002). Coordinated Transcription of

Key Pathways in the Mouse by the Circadian Clock. *Cell*, 109(3), 307-320.

[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00722-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00722-5)

Pandian, G. S. B., Jain, A., Raza, Q., & Sahu, K. K. (2021). Digital health interventions (DHI) for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children—A comparative review of literature among various treatment and DHI. *Psychiatry Research*, 297, 113742. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113742>

Pardridge, W. M., & Mietus, L. J. (1980). Transport of Albumin-bound Melatonin Through the Blood-Brain Barrier. *Journal of Neurochemistry*, 34(6), 1761-1763.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1980.tb11272.x>

Pelham, W. E., & Fabiano, G. A. (2008). Evidence-Based Psychosocial Treatments for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 37(1), 184-214. <https://doi.org/10.1080/15374410701818681>

Picchiatti, D., Allen, R. P., Walters, A. S., Davidson, J. E., Myers, A., & Ferini-Strambi, L. (2007). Restless Legs Syndrome: Prevalence and Impact in Children and Adolescents—The Peds REST Study. *Pediatrics*, 120(2), 253-266.
<https://doi.org/10.1542/peds.2006-2767>

Picchiatti, D. L., England, S. J., Walters, A. S., Willis, K., & Verrico, T. (1998). Periodic Limb Movement Disorder and Restless Legs Syndrome in Children With Attention-deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Child Neurology*, 13(12), 588-594.
<https://doi.org/10.1177/088307389801301202>

Picchiatti, M. A., & Picchiatti, D. L. (2008). Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movement Disorder in Children and Adolescents. *Seminars in Pediatric Neurology*, 15(2), 91-99. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2008.03.005>

- Picchiatti, M. A., & Picchiatti, D. L. (2010). Advances in pediatric restless legs syndrome: Iron, genetics, diagnosis and treatment. *Sleep Medicine, 11*(7), 643-651.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.11.014>
- Pliszka, S. R. (2000). Patterns of Psychiatric Comorbidity with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America, 9*(3), 525-540. [https://doi.org/10.1016/S1056-4993\(18\)30105-6](https://doi.org/10.1016/S1056-4993(18)30105-6)
- Pliszka, S. R. (2005). The Neuropsychopharmacology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry, 57*(11), 1385-1390.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.026>
- Pliszka, S. R. (2007). Pharmacologic Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Efficacy, Safety and Mechanisms of Action. *Neuropsychol Rev.*
- Pockett, C., & Kirk, V. (2006). Periodic limb movements in sleep and attention deficit hyperactivity disorder: Are they related? *Paediatrics & Child Health, 11*(6), 355-358.
<https://doi.org/10.1093/pch/11.6.355>
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis. *Am J Psychiatry.*
- Polanczyk, G., & Jensen, P. (2008). Epidemiologic Considerations in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Review and Update. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America, 17*(2), 245-260. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2007.11.006>
- Polanczyk, G. V., Salum, G. A., Sugaya, L. S., Caye, A., & Rohde, L. A. (2015). Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 56*(3), 345-365.
<https://doi.org/10.1111/jcpp.12381>

- Polderman, T. J. C., Boomsma, D. I., Bartels, M., Verhulst, F. C., & Huizink, A. C. (2010). A systematic review of prospective studies on attention problems and academic achievement. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *122*(4), 271-284.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01568.x>
- Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R. E., Thakkar, M., Bjørkum, A. A., Greene, R. W., & McCarley, R. W. (1997). Adenosine: A Mediator of the Sleep-Inducing Effects of Prolonged Wakefulness. *Science*, *276*(5316), 1265-1268.
<https://doi.org/10.1126/science.276.5316.1265>
- Preckel, F., Lipnevich, A. A., Schneider, S., & Roberts, R. D. (2011). Chronotype, cognitive abilities, and academic achievement: A meta-analytic investigation. *Learning and Individual Differences*, *21*(5), 483-492. <https://doi.org/10.1016/j.lindif.2011.07.003>
- Punjabi, N. M. (2008). The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*, *5*(2), 136-143. <https://doi.org/10.1513/pats.200709-155MG>
- Rao, M. L., Gross, G., Strebel, B., Halaris, A., Huber, G., Bräunig, P., & Marler, M. (1994). Circadian rhythm of tryptophan, serotonin, melatonin, and pituitary hormones in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *35*(3), 151-163. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)91147-9](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)91147-9)
- Reiter, R. J. (1991). Pineal Melatonin: Cell Biology of Its Synthesis and of Its Physiological Interactions*. *Endocrine Reviews*, *12*(2), 151-180. <https://doi.org/10.1210/edrv-12-2-151>
- Reiter, R. J., Tan, D. X., & Galano, A. (2014). Melatonin: Exceeding Expectations. *Physiology*, *29*(5), 325-333. <https://doi.org/10.1152/physiol.00011.2014>

- Reppert, S. M. (1997). Melatonin Receptors: Molecular Biology of a New Family of G Protein-Coupled Receptors. *Journal of Biological Rhythms*, 12(6), 528-531.
<https://doi.org/10.1177/074873049701200606>
- Reuben, C. (2024). *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children Ages 5–17 Years: United States, 2020–2022*. 499.
- Richa, S., Rohayem, J., Chammai, R., Kazour, F., Haddad, R., Hleis, S., Alameddine, A., & Gerbaka, B. (2014). ADHD Prevalence in Lebanese School-Age Population. *Journal of Attention Disorders*, 18(3), 242-246. <https://doi.org/10.1177/1087054712445065>
- Richard Holmes. (2009). *The Age of Wonder: How the Romantic Generation Discovered the Beauty and Terror of Science*. Knopf Doubleday Publishing Group.
- Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., Bjorvatn, B., Dolenc Groselj, L., Ellis, J. G., Espie, C. A., Garcia-Borreguero, D., Gjerstad, M., Gonçalves, M., Hertenstein, E., Jansson-Fröjmark, M., Jennum, P. J., Leger, D., Nissen, C., Parrino, L., Paunio, T., Pevernagie, D., Verbraecken, J., ... Spiegelhalter, K. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research*, 26(6), 675-700.
<https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
- Roenneberg, T., Allebrandt, K. V., Merrow, M., & Vetter, C. (2012). Social Jetlag and Obesity. *Current Biology*, 22(10), 939-943. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.03.038>
- Roenneberg, T., Wirz-Justice, A., & Merrow, M. (2003). Life between Clocks: Daily Temporal Patterns of Human Chronotypes. *Journal of Biological Rhythms*, 18(1), 80-90. <https://doi.org/10.1177/0748730402239679>
- Rosen, C. L., Storfer-Isser, A., Taylor, H. G., Kirchner, H. L., Emancipator, J. L., & Redline, S. (2004). Increased Behavioral Morbidity in School-Aged Children With Sleep-

Disordered Breathing. *Pediatrics*, *114*(6), 1640-1648.

<https://doi.org/10.1542/peds.2004-0103>

Rowland, A. S., Lesesne, C. A., & Abramowitz, A. J. (2002). The epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A public health view. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, *8*(3), 162-170.

<https://doi.org/10.1002/mrdd.10036>

Rowland, A. S., Skipper, B. J., Umbach, D. M., Rabiner, D. L., Campbell, R. A., Naftel, A. J., & Sandler, D. P. (2015). The Prevalence of ADHD in a Population-Based Sample. *Journal of Attention Disorders*, *19*(9), 741-754.

<https://doi.org/10.1177/1087054713513799>

Russell, A. E., Ford, T., & Russell, G. (2015). Socioeconomic Associations with ADHD: Findings from a Mediation Analysis. *PLOS ONE*, *10*(6), e0128248.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128248>

Russell, A. E., Ford, T., Williams, R., & Russell, G. (2016). The Association Between Socioeconomic Disadvantage and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Systematic Review. *Child Psychiatry & Human Development*, *47*(3), 440-458.

<https://doi.org/10.1007/s10578-015-0578-3>

Rybak, Y. E., McNeely, H. E., Mackenzie, B. E., Jain, U. R., & Levitan, R. D. (2007). Seasonality and circadian preference in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: Clinical and neuropsychological correlates. *Comprehensive Psychiatry*, *48*(6), 562-

571. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2007.05.008>

Rzepka-Migut, B., & Paprocka, J. (2020). Efficacy and Safety of Melatonin Treatment in Children with Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity

- Disorder—A Review of the Literature. *Brain Sciences*, *10*(4), 219.
<https://doi.org/10.3390/brainsci10040219>
- Sack R. L. (2010). Clinical practice. Jet lag. *The New England journal of medicine*, *362*(5), 440-447. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0909838>
- Sack, R. L., Auckley, D., Auger, R. R., Carskadon, M. A., Wright, K. P., Vitiello, M. V., & Zhdanova, I. V. (2007). Circadian Rhythm Sleep Disorders: Part I, Basic Principles, Shift Work and Jet Lag Disorders. *Sleep*, *30*(11), 1460-1483.
<https://doi.org/10.1093/sleep/30.11.1460>
- Sadeh, A., Pergamin, L., & Bar-Haim, Y. (2006). Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Medicine Reviews*, *10*(6), 381-398. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2006.03.004>
- Sakurai, T. (2007). The neural circuit of orexin (hypocretin): Maintaining sleep and wakefulness. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*(3), 171-181.
<https://doi.org/10.1038/nrn2092>
- Salanitro, M., Wrigley, T., Ghabra, H., De Haan, E., Hill, C. M., Solmi, M., & Cortese, S. (2022). Efficacy on sleep parameters and tolerability of melatonin in individuals with sleep or mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *139*, 104723. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104723>
- Salari, N., Ghasemi, H., Abdoli, N., Rahmani, A., Shiri, M. H., Hashemian, A. H., Akbari, H., & Mohammadi, M. (2023). The global prevalence of ADHD in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Italian Journal of Pediatrics*, *49*(1), 48. <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01456-1>
- Sallee, F. R., Mcgough, J., Wigal, T., Donahue, J., Lyne, A., & Biederman, J. (2009). Guanfacine Extended Release in Children and Adolescents With Attention-

- Deficit/Hyperactivity Disorder: A Placebo-Controlled Trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 48(2), 155-165.
<https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e318191769e>
- Sandyk, R., & Kay, S. R. (1990). Pineal melatonin in schizophrenia: A review and hypothesis. *Schizophrenia bulletin*, 16(4), 653-662. <https://doi.org/10.1093/schbul/16.4.653>
- Saper, C. B., Scammell, T. E., & Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437(7063), 1257-1263. <https://doi.org/10.1038/nature04284>
- Scammell, T. E. (2003). The neurobiology, diagnosis, and treatment of narcolepsy. *Annals of Neurology*, 53(2), 154-166. <https://doi.org/10.1002/ana.10444>
- Sergeant, J. A., Geurts, H., & Oosterlaan, J. (2002). How specific is a deficit of executive functioning for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? *Behavioural Brain Research*, 130(1-2), 3-28. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(01\)00430-2](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00430-2)
- Shaw, P., Malek, M., Watson, B., Sharp, W., Evans, A., & Greenstein, D. (2012). Development of Cortical Surface Area and Gyri-fication in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 72(3), 191-197.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.031>
- Sherin, J. E., Shiromani, P. J., McCarley, R. W., & Saper, C. B. (1996). Activation of Ventrolateral Preoptic Neurons During Sleep. *Science*, 271(5246), 216-219.
<https://doi.org/10.1126/science.271.5246.216>
- Sibley, M. H., Swanson, J. M., Arnold, L. E., Hechtman, L. T., Owens, E. B., Stehli, A., Abikoff, H., Hinshaw, S. P., Molina, B. S. G., Mitchell, J. T., Jensen, P. S., Howard, A. L., Lakes, K. D., Pelham, W. E., & the MTA Cooperative Group. (2017). Defining ADHD symptom persistence in adulthood: Optimizing sensitivity and specificity.

Journal of Child Psychology and Psychiatry, 58(6), 655-662.

<https://doi.org/10.1111/jcpp.12620>

Silber, M. H., Girish, M., & Izurieta, R. (2003). Pramipexole in the Management of Restless Legs Syndrome: An Extended Study. *Sleep*, 26(7), 819-821.

<https://doi.org/10.1093/sleep/26.7.819>

Silva, R. R., Alpert, M., Pouget, E., Silva, V., Trospers, S., Reyes, K., & Dummit, S. (2005). A Rating Scale for Disruptive Behavior Disorders, Based on the DSM-IV Item Pool. *Psychiatric Quarterly*, 76(4), 327-339. <https://doi.org/10.1007/s11126-005-4966-x>

Silvestri, R., Gagliano, A., Aricò, I., Calarese, T., Cedro, C., Bruni, O., Conduro, R., Germanò, E., Gervasi, G., Siracusano, R., Vita, G., & Bramanti, P. (2009). Sleep disorders in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) recorded overnight by video-polysomnography. *Sleep Medicine*, 10(10), 1132-1138.

<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.04.003>

Simon Kemp. (1990). *Medieval Psychology*. Bloomsbury Academic.

Simonneaux, V., & Ribelayga, C. (2003). Generation of the Melatonin Endocrine Message in Mammals: A Review of the Complex Regulation of Melatonin Synthesis by Norepinephrine, Peptides, and Other Pineal Transmitters. *Pharmacological Reviews*, 55(2), 325-395. <https://doi.org/10.1124/pr.55.2.2>

Slominski, A., Pisarchik, A., Semak, I., Sweatman, T., Wortsman, J., Szczesniewski, A., Slugocki, G., McNulty, J., Kauser, S., Tobin, D. J., Jing, C., & Johansson, O. (2002). Serotonergic and melatonergic systems are fully expressed in human skin. *The FASEB Journal*, 16(8), 896-898. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0952fje>

Smits, M. G., Van Stel, H. F., Van Der Heijden, K., Meijer, A. Marie., Coenen, A. M. L., & Kerkhof, G. A. (2003). Melatonin Improves Health Status and Sleep in Children With

- Idiopathic Chronic Sleep-Onset Insomnia: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 42(11), 1286-1293. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000085756.71002.86>
- Sonuga-Barke, E. J. S. (2002). Psychological heterogeneity in AD/HD—a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behavioural Brain Research*, 130(1-2), 29-36. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(01\)00432-6](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00432-6)
- Sonuga-Barke, E. J. S., Brandeis, D., Cortese, S., Daley, D., Ferrin, M., Holtmann, M., Stevenson, J., Danckaerts, M., Van Der Oord, S., Döpfner, M., Dittmann, R. W., Simonoff, E., Zuddas, A., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Hollis, C., Konofal, E., Lecendreux, M., ... European ADHD Guidelines Group. (2013). Nonpharmacological Interventions for ADHD: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials of Dietary and Psychological Treatments. *American Journal of Psychiatry*, 170(3), 275-289. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070991>
- Soylu, E., Soylu, N., Yıldırım, Y. S., Sakallıoğlu, Ö., Polat, C., & Orhan, İ. (2013). Psychiatric disorders and symptoms severity in patients with adenotonsillar hypertrophy before and after adenotonsillectomy. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 77(10), 1775-1781. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.08.020>
- Spruyt, K., & Gozal, D. (2011). Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11(4), 565-577. <https://doi.org/10.1586/ern.11.7>
- Steinhausen, H.-C., Göllner, J., Brandeis, D., Müller, U. C., Valko, L., & Drechsler, R. (2013). Psychopathology and Personality in Parents of Children With ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 17(1), 38-46. <https://doi.org/10.1177/1087054711427562>

- Steriade, M. (2003). The corticothalamic system in sleep. *Frontiers in Bioscience*, 8(4), d878-899. <https://doi.org/10.2741/1043>
- Stevens, L. (1996). Omega-3 fatty acids in boys with behavior, learning, and health problems. *Physiology & Behavior*, 59(4-5), 915-920. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(95\)02207-4](https://doi.org/10.1016/0031-9384(95)02207-4)
- Storebø, O. J., Elmoose Andersen, M., Skoog, M., Joost Hansen, S., Simonsen, E., Pedersen, N., Tendal, B., Callesen, H. E., Faltinsen, E., & Gluud, C. (2019). Social skills training for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008223.pub3>
- Stoschitzky, K., & Maier, R. (1999). Influence of beta-blockers on melatonin release.
- Sugden, D., Davidson, K., Hough, K. A., & Teh, M. (2004). Melatonin, Melatonin Receptors and Melanophores: A Moving Story. *Pigment Cell Research*, 17(5), 454-460. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0749.2004.00185.x>
- Sung, V., Hiscock, H., Sciberras, E., & Efron, D. (2008). Sleep Problems in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *ARCH PEDIATR ADOLESC MED*, 162(4).
- Suratt, P. M., Diamond, R., Barth, J. T., Nikova, M., & Rembold, C. (2011). Movements during sleep correlate with Impaired Attention and Verbal and Memory Skills in children with adenotonsillar hypertrophy suspected of having obstructive sleep disordered breathing. *Sleep Medicine*, 12(4), 322-328. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.10.007>
- Swanson, J. M., Kinsbourne, M., Nigg, J., Lanphear, B., Stefanatos, G. A., Volkow, N., Taylor, E., Casey, B. J., Castellanos, F. X., & Wadhwa, P. D. (2007). Etiologic Subtypes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Brain Imaging, Molecular

- Genetic and Environmental Factors and the Dopamine Hypothesis. *Neuropsychology Review*, 17(1), 39-59. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9019-9>
- Szobot, C. M., Rohde, L. A., Bukstein, O., Molina, B. S. G., Martins, C., Ruaro, P., & Pechansky, F. (2007). Is attention-deficit/hyperactivity disorder associated with illicit substance use disorders in male adolescents? A community-based case–control study. *Addiction*, 102(7), 1122-1130. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2007.01850.x>
- Takahashi, J. S., Hong, H.-K., Ko, C. H., & McDearmon, E. L. (2008). The genetics of mammalian circadian order and disorder: Implications for physiology and disease. *Nature Reviews Genetics*, 9(10), 764-775. <https://doi.org/10.1038/nrg2430>
- Tan, D., Manchester, L. C., Hardeland, R., Lopez-Burillo, S., Mayo, J. C., Sainz, R. M., & Reiter, R. J. (2003). Melatonin: A hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin. *Journal of Pineal Research*, 34(1), 75-78. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079X.2003.02111.x>
- Tan, D.-X., & Reiter, R. (2019). Mitochondria: The birth place, battle ground and the site of melatonin metabolism in cells. *Melatonin Research*, 2, 44-66. <https://doi.org/10.32794/nr11250011>
- Tatsumi, M., Groshan, K., Blakely, R. D., & Richelson, E. (1997). Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *European Journal of Pharmacology*, 340(2-3), 249-258. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(97\)01393-9](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(97)01393-9)
- Thompson, C. (1995). *Melatonin and the Mammalian Pineal Gland*. Josephine Arendt. London: Chapman & Hall. 1995. 331 pp. £49.50 (hb). *British Journal of Psychiatry*, 167(3), 419-419. Cambridge Core. <https://doi.org/10.1192/S0007125000065296>

- Thorpy, M. J. (2015). Update on Therapy for Narcolepsy. *Current Treatment Options in Neurology*, 17(5), 20. <https://doi.org/10.1007/s11940-015-0347-4>
- Touitou, Y. (2001). Human aging and melatonin. Clinical relevance. *Experimental Gerontology*, 36(7), 1083-1100. [https://doi.org/10.1016/S0531-5565\(01\)00120-6](https://doi.org/10.1016/S0531-5565(01)00120-6)
- Uz, T., Ahmed, R., Akhisaroglu, M., Kurtuncu, M., Imbesi, M., Dirim Arslan, A., & Manev, H. (2005). Effect of fluoxetine and cocaine on the expression of clock genes in the mouse hippocampus and striatum. *Neuroscience*, 134(4), 1309-1316. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.05.003>
- Uz, T., Akhisaroglu, M., Ahmed, R., & Manev, H. (2003). The Pineal Gland is Critical for Circadian Period1 Expression in the Striatum and for Circadian Cocaine Sensitization in Mice. *Neuropsychopharmacology*, 28(12), 2117-2123. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300254>
- Van Der Heijden, K. B., Smits, M. G., & Gunning, W. B. (2005). Sleep-related Disorders in ADHD: A Review. *Clinical Pediatrics*, 44(3), 201-210. <https://doi.org/10.1177/000992280504400303>
- Van Der Heijden, K. B., Smits, M. G., Someren, E. J. W. V., & Boudewijn Gunning, W. (2005). Idiopathic Chronic Sleep Onset Insomnia in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Circadian Rhythm Sleep Disorder. *Chronobiology International*, 22(3), 559-570. <https://doi.org/10.1081/CBI-200062410>
- Van Der Heijden, K. B., Smits, M. G., Van Someren, E. J. W., Ridderinkhof, K. R., & Gunning, W. B. (2007). Effect of Melatonin on Sleep, Behavior, and Cognition in ADHD and Chronic Sleep-Onset Insomnia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(2), 233-241. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000246055.76167.0d>

- Van Veen, M. M., Kooij, J. J. S., Boonstra, A. M., Gordijn, M. C. M., & Van Someren, E. J. W. (2010). Delayed Circadian Rhythm in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Chronic Sleep-Onset Insomnia. *Biological Psychiatry*, 67(11), 1091-1096. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.032>
- Vidair, H. B., Reyes, J. A., Shen, S., Parrilla-Escobar, M. A., Heleniak, C. M., Hollin, I. L., Woodruff, S., Turner, J. B., & Rynn, M. A. (2011). Screening Parents During Child Evaluations: Exploring Parent and Child Psychopathology in the Same Clinic. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50(5), 441-450. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.02.002>
- Visscher, P. M., Brown, M. A., McCarthy, M. I., & Yang, J. (2012). Five Years of GWAS Discovery. *The American Journal of Human Genetics*, 90(1), 7-24. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.11.029>
- Vogel, S. W. N., Bijlenga, D., Tanke, M., Bron, T. I., Van Der Heijden, K. B., Swaab, H., Beekman, A. T. F., & Sandra Kooij, J. J. (2015). Circadian rhythm disruption as a link between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and obesity? *Journal of Psychosomatic Research*, 79(5), 443-450. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.10.002>
- Waldhauser, F., Frisch, H., Waldhauser, M., Weiszenbacher, G., Zeitlhuber, U., & Wurtman, R. (1984). FALL IN NOCTURNAL SERUM MELATONIN DURING PREPUBERTY AND PUBESCENCE. *The Lancet*, 323(8373), 362-365. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)90412-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)90412-4)
- Weinberg, W. A., & Brumback, R. A. (1990). Primary disorder of vigilance: A novel explanation of inattentiveness, daydreaming, boredom, restlessness, and sleepiness.

The Journal of Pediatrics, 116(5), 720-725. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)82654-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)82654-X)

- Weiss, M. D., Wasdell, M. B, Bomben, M. M., Rea, K. J., & Freeman, R. D. (2006). Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45(5), 512-519. <https://doi.org/10.1097/01%20chi.0000205706.78818.ef>
- Wilens, T. E., Haight, B. R., Horrigan, J. P., Hudziak, J. J., Rosenthal, N. E., Connor, D. F., Hampton, K. D., Richard, N. E., & Modell, J. G. (2005). *Bupropion XL in Adults with Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Study*.
- Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V., & Pennington, B. F. (2005). Validity of the Executive Function Theory of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1336-1346. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.02.006>
- Wolraich, M. L., Hagan, J. F., Allan, C., Chan, E., Davison, D., Earls, M., Evans, S. W., Flinn, S. K., Froehlich, T., Frost, J., Holbrook, J. R., Lehmann, C. U., Lessin, H. R., Okechukwu, K., Pierce, K. L., Winner, J. D., & Zurhellen, W. (2019). *Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents*. 144(4).
- Young, I. M., Francis, P. L., Leone, A. M., Stovell, P., & Silman, R. E. (1988). Constant Pineal Output and Increasing Body Mass Account for Declining Melatonin Levels During Human Growth and Sexual Maturation. *Journal of Pineal Research*, 5(1), 71-85. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.1988.tb00770.x>

- Youssef, N. A., Ege, M., Angly, S. S., Strauss, J. L., & Marx, C. E. (2011). Is obstructive sleep apnea associated with ADHD? *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 23(3), 213-224.
- Zadra, A., Desautels, A., Petit, D., & Montplaisir, J. (2013). Somnambulism: Clinical aspects and pathophysiological hypotheses. *The Lancet Neurology*, 12(3), 285-294.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70322-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70322-8)
- Zhdanova, I. V., Wurtman, R. J., Lynch, H. J., Ives, J. R., Dollins, A. B., Morabito, C., Matheson, J. K., & Schomer, D. L. (1995). Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 57(5), 552-558. [https://doi.org/10.1016/0009-9236\(95\)90040-3](https://doi.org/10.1016/0009-9236(95)90040-3)