T.C.

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUK VE ERGENLERDE UYKU İLE DHA, EPA, FOSFATİDİLSERİN DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve YILMAZ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Öznur BİLAÇ

Manisa-2024

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisi ve vizyonu ile örnek aldığım, desteğini her zaman yanımda hissettiğim, bu tezin planlanmasında ve yazımında büyük emeği geçen, bu tezin danışmanlığını yapan ve üzerimde unutamayacağım emeği olan değerli hocam Doç. Dr. Öznur BİLAÇ'a teşekkürlerimi sunarım.

Mesleki yönden gelişimimde bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, asistanlık sürecim boyunca tecrübe ve bilgisiyle eğitimime katkı sağlayan, sağladığı çalışma ortamıyla verimli bir asistanlık geçirmemi sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Hasan KANDEMİR'e ve Doç. Dr. Şermin YALIN SAPMAZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte hasta takip etme ve psikodinamik psikoterapiler konusunda süpervizyon alma şansı edindiğim değerli hocam Doç. Dr. Fatma VAROL'a teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarında bize yardımcı olan ve bu alanda büyük emeği olan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Yeşim GÜVENÇ DEMİRAĞCI'na,

Bu tezin istatistik verilerinin oluşturulmasında büyük emeği geçen Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Beyhan CENGİZ ÖZYURT ve Uzm. Dr. Yunus ÖZKAYA'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Klinik rotasyonlarımda desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen Psikiyatri Anabilim öğretim üyeleri Prof. Dr. Murat DEMET, Prof. Dr. Ayşen ESEN DANACI, Prof. Dr. Ömer AYDEMİR, Prof. Dr. Artuner DEVECİ, Doç. Dr. E. Oryal TAŞKIN ve Doç. Dr. Erol OZAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Çocuk Nöroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Muzaffer POLAT'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, anlayışları ve yardımseverlikleri ile huzurlu bir çalışma ortamı oluşturan, veri toplama aşamasında da yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Uzm. Dr, Tilbe ERTEN ALMAK'a, asistan arkadaşlarım Cansın KARDELEN AKYOL'a, Ayça HAMDOOĞLU YALÇIN'a, Hilal İŞLİYEN SONKAYA'ya, Duygu İÇER

BARAN'a, Beyza DEVELİ KARACA'ya, Sinemnur SAYAR'a, Ecem Dilara AKKAYA'ya, Anıl ZİNCİRKESER'e, Mehmet GÜZEL'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca zorluk yaşadığımda yardımıma koşan, desteğini her daim hissettiren, arkadaşlarım Dr. Selin SOBAY'a, Uzm. Dr. Eren KÖSE'ye ve Dr. Mert Kaan KALE'ye ayrıca teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve psikiyatride ekip çalışmasını iyi yaptığımızı düşündüğüm psikoloji birimindeki çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Psikiyatri rotasyonunda birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım ve hemşirelere teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan, hayatımda karşılaştığım bütün zorluklarda yanımda olduklarını bildiğim, desteklerini, sevgilerini ve özverilerini hiç esirgemeyen annem, babam ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve YILMAZ

2024

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ……..i
İÇİNDEKİLER ……. iii
SİMGELER VE KISALTMALAR ……..……. v
ŞEKİLLER DİZİNİ …….. vii
TABLO DİZİN ……..… viii
I.GİRİŞ …..……. 1
II. GENEL BİLGİLER ……... 3
2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ……..… 3
2.1.1 Tanım ve Tarihçe ……3
2.1.2. Epidemiyoloji …… 4
2.1.3. Etiyoloji……. 5
2.1.4. Tanısı ve Klinik Görünümü……. 9
2.1.5. Komorbidite ve Ayırıcı Tanı……. 11
2.1.6. Tedavi…….. 13
2.2. Uyku …….. 15
2.2.1. Uykunun Tanımı …….. 15
2.2.2. Uykunun Fizyolojisi …….. 16
2.2.3. Uyku ve Uyanıklığın Nörobiyolojisi …….. 18
2.2.4. Uykunun Evreleri …… 19
2.2.5. Uykunun Değerlendirilmesi ……. 21
2.2.6. Uyku Bozuklukları ……..… 22
2.2.7. DEHB ve Uyku ……. 24
2.2.8. DEHB Tedavisi ve Uykuya Etkisi …… 25
2.3. DHA ve EPA ……. 27
2.3.1. DHA, EPA ve DEHB …… 30
2.3.2. DHA, EPA ve Uyku …… 31
2.4. Fosfatidilserin …….... 32
2.4.1. Fosfatidilserin ve DEHB …….. 34
2.4.2. Fosfatidilserin ve Uyku …… 34
III. GEREÇ VE YÖNTEM …… 36
3.1. Örneklem …… 36
3.2. Yöntem …… 37

3.3. Veri Toplama Araçları ……..…… 38
3.4. Etik ……... 41
3.5. Biyokimyasal Analiz ……41
3.6. İstatistiksel Analiz ……... 42
IX. BULGULAR…… 43
V. TARTIŞMA……. 68
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER…… 80
VII.ÖZET…….. 83
VIII.ABSTRACT…….. 85
IX.KAYNAKÇA…….. 87

SİMGELER VE KISALTMALAR

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DEHB-H: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu-Hiperaktivite/Dürtüsellik Baskın Görünüm

DEHB-D: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu-Dikkat Eksikliği Baskın Görünüm

DEHB-B: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu-Birleşik Görünüm

KOKGB: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu

DB: Davranım Bozukluğu

DHA: Dokosaheksaenoik Asit

EPA: Eikosapentaenoik Asit

PS: Fosfatidilserin

PE: Fosfatidiletanolamin

PC: Fosfatidilkolin

ALA: Alfa-linolenik Asit

PUFA: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

AA: Araşidonik Asit

PG: Prostaglandinler

5-HT: Serotonin

DAT1: Dopamin Taşıyıcı Gen

DRD4: D4 Dopamin Reseptör Geni

GWAS: Genom-boyu ilişkilendirme çalışmaları

SNP: Tek nükleotid polimorfizmi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme

EEG: Elektroensefalografi

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

EKG: Elektrokardiyografi

FDA: Food and Drug Administration

MPH: Metilfenidat

REM: Rapid Eye Movement (Hızlı Göz Hareketi)

N-REM: Non- Rapid Eye Movement

VLPO: Ventrolateral Preoptik Alan

MNPO: Medyan Preoptik Alan

GABA: Gamma-Aminobütirik Asit

DSM: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

ÇDŞG-SY: Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu

CDİ: Çocuklar için Depresyon Ölçeği

ÇATÖ: Çocuklar için Anksiyete Tarama Ölçeği

ÇUBÖ: Çocuklar için Uyku Bozukluğu Ölçeği

ELİSA: Enzim Linked Immunoassay

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. DHA ve EPA sentezi……27

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. DSM 5'e göre DEHB tanı kriterleri……..…10

Tablo 2. DSM 5'e göre Uyku-Uyanıklık Bozuklukları Sınıflaması…….23

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun gruplara göre dağılımı……..43

Tablo 4. Grupların yaşa göre dağılımı……...43

Tablo 5. Grupların cinsiyet açısından karşılaştırılması……..44

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet açısından karşılaştırılması…….....44

Tablo 7. Grupların yaşanılan yer açısından karşılaştırılması……..45

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının yaşanılan yer açısından karşılaştırılması……45

Tablo 9. Grupların gelir düzeyi açısından karşılaştırılması……..46

Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının gelir düzeyi açısından karşılaştırılması……47

Tablo 11. Grupların anne eğitim düzeyi açısından karşılaştırılması……47

Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarının anne eğitim düzeyi açısından karşılaştırılması……48

Tablo 13. Grupların baba eğitim düzeyi açısından karşılaştırılması……49

Tablo 14. Hasta ve kontrol gruplarının baba eğitim düzeyi açısından karşılaştırılması……50

Tablo 15. Grupların anne mesleği açısından karşılaştırılması……..50

Tablo 16. Grupların baba mesleği açısından karşılaştırılması……..51

Tablo 17. Hasta ve kontrol gruplarının anne mesleği açısından karşılaştırılması……51

Tablo 18. Hasta ve kontrol gruplarının baba mesleği açısından karşılaştırılması……52

Tablo 19. Grupların teknolojik cihaz kullanmaya başlama yaşı……..52

Tablo 20. Hasta ve kontrol grubunun teknolojik cihaz kullanmaya başlama yaşı……53

Tablo 21. Grupların teknolojik alet kullanma süresi açısından karşılaştırılması……53

Tablo 22. Hasta ve kontrol gruplarının teknolojik alet kullanma süresi açısından karşılaştırılması……54

Tablo 23. Grupların uykuya dalma süresi açısından karşılaştırılması……54

Tablo 24. Hasta ve kontrol gruplarının uykuya dalma süresi açısından karşılaştırılması……55

Tablo 25. Grupların toplam uyku saati açısından karşılaştırılması……55

Tablo 26. Hasta ve kontrol gruplarının toplam uyku saati açısından karşılaştırılması……...56

Tablo 27. Grupların kendine ait odanın varlığı açısından kıyaslanması……..…57

Tablo 28. Grupların spor yapma durumu açısından karşılaştırılması……...57

Tablo 29. Hasta ve kontrol grupları arasında çocuklar için depresyon ölçeği (CDİ) skorunun karşılaştırılması……...58

Tablo 30. Hasta grubu arasında çocuklar için depresyon ölçeği (CDİ) skorunun karşılaştırılması……58

Tablo 31. Hasta ve kontrol grubu arasında Çocuklar için Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ) Skorunun Karşılaştırılması……..…….59

Tablo 32. Hasta Grupları Arasında Çocuklar için Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ) Skorunun Karşılaştırılması……..…60

Tablo 33. Hasta ve kontrol grupları arasında Çocuklar için Uyku Bozukluğu Ölçeği (ÇUBÖ) Skorunun Karşılaştırılması……..61

Tablo 34. Gruplar arasında Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (Turgay DEHB ölçeği) Skorunun Karşılaştırılması (Aile)…….63

Tablo 35. Hasta grubu arasında Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (Turgay DEHB ölçeği) Skorunun Karşılaştırılması (Aile)…….63

Tablo 36. Gruplar arasında Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (Turgay DEHB ölçeği) Skorunun Karşılaştırılması (Öğretmen)……..64

Tablo 37. Grupların DHA, EPA ve Fosfatidilserin Düzeylerinin karşılaştırılması……65

Tablo 38. Hasta ve kontrol gruplarının DHA, EPA ve Fosfatidilserin düzeylerinin karşılaştırılması…….. 65

Tablo 39. Tüm örneklemde fosfatidilserin değişkeninin DHA ve EPA ile ilişkisi…… 66

Tablo 40. Tüm örneklemde DHA, EPA, Fosfatidilserin değişkenlerinin klinik verilerle ile ilişkisi…… 67

I. GİRİŞ

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocukluk çağının en yaygın nörobilişsel bozukluğudur ve bu bozukluğun başlıca bileşenleri, çocuğun gelişim basamağına uygun olmayan düzeylerde dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik olarak gelişme gösterir, bu da akademik, sosyal ve duygusal işlevin bir veya daha fazla alanında işlevsel bozukluğa neden olur (1).

Uyku bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan bireyler arasında bildirilen en yaygın eşlik eden durumlardan biridir ve DEHB'si olan çocuk ve ergenlerin yaklaşık %73'ünü etkilemektedir (2). Uyku problemleri, dikkat ve davranışsal sorunlarla, dürtüsellikle, bozulmuş sosyal ve akademik performansla, daha yüksek ebeveyn stresiyle ve daha kötü ebeveyn sağlığıyla ilişkilidir (3).

İnsanlar tarafından sentezlenemeyen yağ asitleri, esansiyel yağ asitleri olarak kabul edilir ve diyet yoluyla elde edilirler. İnsan diyetindeki başlıca n-3 çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) alfa-linolenik asit, eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA)'tir (4). DHA, uykuyu tetikleyen bir indolamin olan melatoninin öncüsü olarak bilinen serotonin salınımını kolaylaştırabilmektedir (5,6). Preklinik çalışmalar, EPA ve DHA'nın serotonin düzenlemesinde önemli olduğunu göstermiştir ve serotonin hem uyanıklığı hem de uyku düzenlemeyi sağlayan bir nörotransmitterdir (7,8). DHA ve EPA, melatonin üreten ve melatonin üretimini düzenleyen pineal bezi'nin zar fosfolipit bileşimini değiştirdiği bildirilmiştir (9,10) ve bu nedenle uyku üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Fosfatidilserin (PS), insan serebral korteksindeki fosfolipidlerin %13-15'ini oluşturan başlıca asidik fosfolipid sınıfıdır (11). PS; asetilkolin, dopamin, serotonin ve norepinefrin gibi sayısız nörotransmitter sistemini faydalı bir şekilde etkileyen en önemli beyin besinlerinden biri olarak kabul edilir. PS'nin, fiziksel bir stres etkeni ile karşı karşıya kaldığında hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin stres kaynaklı aktivasyonunu önlediği gösterilmiştir (12). Fosfatidilserin, omega-3 PUFA'lar ile birlikte 12 hafta boyunca günde üç kez

verilmesi ile, kortizol bazal konsantrasyonlarını azalttığı ve tükürük kortizolünün sirkadiyen ritmini düzenlediği, majör depresyonlu yaşlı deneklerde semptomları azalttığı gösterilmiştir (13). Bu nedenle, fosfatidilserin tek başına veya ω-3 PUFA'lar ile kombinasyon halinde, uyku kalitesini olumlu yönde düzenleyerek beyin fonksiyonlarını koruyabilir veya artırabilir (14).

Bu çalışmada uyku ile ilişkili olduğu düşünülen DHA, EPA ve fosfatidilserin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunması durumunda, klinik uygulamalarda, uyku bozukluğu olan DEHB tanılı hastaların tedavileri düzenlenirken tamamlayıcı müdahalelerin uygulanması açısından fayda sağlayacaktır. Günümüzde hala DEHB tanısı olan hastalarda, etiyolojik açıdan ne gibi farklılıkların uyku bozukluğuna sebep olduğu anlaşılamamıştır, bu anlamda çalışmamızda literatüre ve klinik pratiğe fayda sağlamasını amaçlamaktayız.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), kişinin gelişimsel seviyesi ile uyumsuzluk gösteren, dikkatsizlik ve/veya belirgin hareketlilik ve dürtüsellik ile karakterize, sıklıkla yaşam boyu sürebilen bir nörogelişimsel bozukluktur (15).

Melchior Adam Weikard adlı hekimin 1775'te yazdığı ''Der Philosophische Artz'' adlı kitap büyük ihtimalle tıp literatüründe DEHB benzeri semptomların ilk kez anlatıldığı kaynaktır. Bu kitapta DEHB'nin dikkatsizlik alt tipiyle ilgili olan semptomlardan bahsedilmektedir (16). 1798'de Sir Alexander Chricton'un yazdığı bir kitabın ''Dikkat ve hastalıkları üzerine'' bölümünde dikkatsizlik, dürtüsellik, gerginlik şikayetlerini kapsayan bir bozukluktan bahsetmektedir. 1844'te Heinrich Hoffmann'ın ''Struwwelpeter'' adlı kitabında bulunan ''Kıpır kıpır Phil'' öyküsünde DEHB olan bir çocuk anlatılırken, kitabın 1847'deki baskısında bulunan ''Johnny Look-in-the-air'' öyküsünde dikkat ile ilgili şikayetleri bulunan bir çocuk anlatılmaktadır (17). 1902 senesinde George Still (18) dikkat eksikliği, aşırı hareketliliği, dürtüselliği, duygu düzenleme problemleri bulunan bir grup çocuğu "ahlaki yetersizlik" adı altında tanımlamıştır. Sonraki yıllarda ise letarjik ensefalit geçirip iyileşme aşamasında olan çocuklarda, bu belirtilerin daha fazla görüldüğünün tespit edilmesinden dolayı 1947'de bu klinik tablo için ''minimal beyin hasarı sendromu'' terimi kullanılmaya başlanmıştır (19). 1960'lı senelerde Peters ve Clements bu bozukluk saptanan bütün çocuklarda beyin hasarı olmadığını söyleyerek "minimal beyin disfonksiyonu" şeklinde, adlandırmada değişikliğe gitmişlerdir (19).

DEHB'den DSM-I'de bahsedilmemiş olup DSM-II'de ilk kez "Çocukluğun Hiperkinetik Reaksiyonu" denmiştir. DSM-II'de dikkat sorunlarının ve dürtüselliğin ön planda olduğunun düşünülmesi üzerine 1970-1980'li yıllarda "Dikkat Eksikliği Bozukluğu" ismi ile yer almıştır. Daha sonra DSM-II'de hiperaktivite belirtileri olan ve olmayan olmak üzere ikiye ayrılmıştır. DSM-III-

R'de ise "Aşırı Aktivite" terimi eklenmiştir ve günümüzde hala kullanılmakta olan "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu" olarak tekrar isimlendirilmiştir. DSM-IV'de dikkatsizlik ile hiperaktivite/dürtüsellik olmak üzere iki ayrı boyutu bulunan bir bozukluk olarak kabul edilmiştir. DSM-5'te DEHB belirtilerinin yaşam boyu devam edebildiği vurgulanarak bazı değişikliklere gidilmiştir (20). DSM-5 ile DEHB, "Nörogelişimsel Bozukluklar" başlığı altına alınmıştır. DEHB belirtilerinin bulunduğu A Kriterinde 17 yaş ve sonrasında tanı için 5 kriterin sağlanması yeterli görülmüş, B kriterinde ise belirtilerin başlangıcı "7 yaş öncesi" iken "12 yaş öncesi" şeklinde değiştirilmiştir. C kriterinde semptomların en az iki ortamda bulunması ve D kriterinde işlevselliğin etkilenmiş olması eklenmiştir. Dışlayıcı koşulların bulunduğu E Kriterinde ise Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) dışlama koşulu olmaktan çıkmıştır. Ayrıca alt tip kavramı yerine görünüm kavramı oluşturulmuştur. DEHB'nin ciddiyetinin hafif-orta-ciddi olarak belirtilebilmesi ve tanı kriterlerinin karşılanmadığı durumda "kısmi remisyon" olarak tariflenmesini sağlayan değişikliklere gidilmiştir (21).

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünyada DEHB'nin epidemiyolojisi, üzerine çok çalışılmış bir konudur. Amerikan Psikiyatri Birliği, çocukların %5'inin DEHB'ye sahip olduğunu ve yetişkinlerde daha düşük prevalansa sahip olduğunu tahmin etmektedir (22). Dünyanın tüm bölgelerinde 18 yaşına kadar toplam 171.756 denekle yapılan 102 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, DEHB prevalansı %5,29 olarak tespit edilmiştir (23). Doksan yedi çalışmanın beraber değerlendirildiği 2012 yılında yapılan başka bir meta-analizde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun çocuk ve ergenlerdeki prevalansın %5,9 -7,1 olduğu belirtilmiştir (24).

Yapılan çalışmalar, DEHB yaygınlığının hastaların cinsiyetine ve yaşlarına bağlı olarak önemli farklılıklar gösterdiğini göstermiştir. Yapılan araştırmalarda DEHB'nin kızlara kıyasla erkeklerde daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bazı incelemeler, DEHB'nin erkek çocuklar arasında kızlardan iki ila üç kat daha yaygın olduğunu göstermiştir (25).

Yaşla birlikte DEHB sıklığında azalma görüldüğü bilinmektedir. Beş ila on dokuz yaş aralığındaki katılımcılar arasında yapılan bir meta-analizde, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) yaygınlığı üzerinde yaşın önemli bir etkisinin olduğunu göstermiştir. Bu meta-analize göre, DEHB yaygınlığı 9 yaşa kadar artar ve ardından her iki cinsiyette de azalır (26). Kanada'da yapılan geniş örneklemli bir araştırmada DEHB prevalansı 6-8 yaş için %5,5, 9-11 yaş grubu için %4 ve 12-14 yaş grubu için %2,5 olarak saptanmıştır (27). Dünya genelinde yapılan çalışmaların büyük oranında en sık görülen alt tipin DEHB-dikkat eksikliği baskın tip olduğu tespit edilmiştir. İkinci sırada DEHB- kombine tip, 3. sırada DEHB- hiperaktivite/impulsivite baskın tip gelmektedir. Erkeklerde her 3 alt tip de kızlara oranla daha sık görülmektedir. Kızlarda en sık DEHB-dikkat eksikliği baskın tip görülmektedir (28).

Türkiye'deki DEHB'nin epidemiyolojisi üzerine yapılan çalışmalar, yaygınlık oranlarının %8,1 ile %13,3 arasında olduğunu ve erkeklerde daha sık görüldüğünü göstermektedir (29,30). Diğer çoğu araştırmadan farklı olarak, Türk nüfusunda, hiperaktivite/impulsivite baskın tip, dikkat eksikliği baskın tipten daha yaygın olarak bulunmuştur (30).

2.1.3. Etiyoloji

2.1.3.1. Genetik

DEHB'nin etiyolojisinde en önemli rolü genetik faktörler oynamaktadır. DEHB'ye sahip hastaların birinci derece akrabalarında DEHB görülme riskini araştıran aile çalışmalarda, anne-babalarda bu bozukluk için göreceli riskin 2-8 kat kadar arttığı bildirilmektedir (31,32). Ayrıca ebeveynlerde DEHB tanısı olması durumunda çocuklarda DEHB görülme riskinin normal popülasyona göre yaklaşık 8 kata kadar arttığı; DEHB olan hastaların kardeşlerinde ise riskin normal popülasyona oranla yaklaşık 2-3 kat arttığı gösterilmektedir (33,34). Tek yumurta ikizleri üzerinde yapılan geniş kapsamlı bir meta-analiz çalışmasının verileri, DEHB'nin %76 gibi yüksek bir oranda genetik geçişli bir bozukluk olduğunu göstermektedir (35). DEHB'ye sahip evlat edinilmiş olan hastalar üzerinde yapılan bir aile çalışmasında, olguların biyolojik

ebeveynlerinde DEHB bulunma sıklığının %18 olduğu, evlat edinen ebeveynlerinde DEHB bulunma sıklığının %6 olduğu saptanmıştır (36). Yalnızca bir ebeveynde DEHB varsa, kız çocuklarda 6,6 kat, erkek çocuklarda ise 1,5 kat fazla DEHB risk artışı, kalıtım riskinin ailedeki kadın üyeleri daha fazla etkilediğini işaret etmektedir. Bu sonuç, etiyolojide etkili olan faktörlerin erkeklerde daha çok çevresel, kızlarda ise genetik olduğunu göstermektedir. Yine yapılan bu çalışmada DEHB'nin kalıtsallığı yaklaşık olarak 0,76 bulunmuştur (37). Şimdiye kadar yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda varılan ortak nokta dopaminerjik, noradrenerjik ve serotonerjik nörotransmitter sistemlerinin DEHB etiyolojisinde rol oynadığıdır (38). Yapılan çalışmalarda 8 DNA varyantının, DEHB ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterdiğini tespit etmiştir ve bunlar 6 geni kapsamaktadır; serotonin taşıyıcı gen (5HTT), dopamin taşıyıcı gen (DAT1), D4 dopamin reseptör geni (DRD4), D5 dopamin reseptör geni (DRD5), serotonin 1B reseptör geni (HTR1B) ve SNAP25 genidir. DEHB ile en fazla ilişkilendirilen genler ise DRD4 ve DAT1 olarak saptanmıştır (39). Yapılan GWAS analizleri, DEHB'nin kalıtsallığının büyük bir bölümünün, birçok yaygın varyantın poligenik etkilerinden kaynaklandığını işaret etmektedir. SNP kalıtım derecesi 0.22'dir ve bu da ikiz çalışmalarından hesaplanan DEHB'nin kalıtım derecesinin yaklaşık üçte biri kadardır (40). Yakın tarihli bir meta-analiz çalışmasında, genom çapında 12 bağımsız önemli lokus bildirilmiştir ve kromozom 7'deki FOXP2'nin DEHB ile korele olduğu bulunmuştur (41). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tek bir gen bölgesi ile ilişkili olmayıp yapılan moleküler genetik çalışmalar sonucunda; 16p13, 6q12, 17p11, 15q15, 4q13.1, 7p13, 5q33.3, 4q13.2, 11q22 gibi birden fazla farklı gen bölgesiyle ilişkilendirilmiştir (42).

2.1.3.2. Nöroanatomik Faktörler

Beyin görüntüleme alanında yapılan çalışmalar esas olarak yapısal ve fonksiyonel olmak üzere iki farklı etiyolojiyi ortaya koymayı amaçlamaktadır. Yapısal görüntüleme yöntemleri; BT, konvansiyonel MR, difüzyon tensör görüntülemedir. Bu yöntemler beynin anatomik olarak incelenmesini sağlar. Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ise (SPECT, PET, fMRI) incelenen

dokudaki işlevselliğin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır (43). Yapısal beyin görüntüleme çalışmalarına baktığımızda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan hastalarda toplam beyin hacmi ile toplam gri cevher hacminin sağlıklılara kıyasla %3-5 oranında azaldığı, bu azalmadan sağ hemisfer daha baskın olmak üzere her iki hemisferin, frontal lob daha fazla olmak üzere bütün serebral lobların non-spesifik olarak etkilendiği saptanmıştır (44). Yakın zamanlı yapılan bir araştırmada dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğuna sahip hastalarda sağlıklılara göre total beyin hacminin %2,5 ve total gri cevher hacminin %3 daha küçük olduğu saptanmıştır. Ancak beyaz cevher hacminin ise değişmediği tespit edilmiştir (45). DEHB'li beyindeki hacimsel kaybın kortikal alanlarda sınırlı kalmadığı, sağlıklı kontrollere göre korpus kallozum, serebellum ve striatal yapılarının daha küçük olduğu tekrarlayan çalışmalarda gösterilmiştir. Toplam gri cevher hacminde azalma ile bazal ganglionların ve serebellar hacmin azalması DEHB'de en tutarlı şekilde rapor edilen nöroanatomik bulgulardır (46). Yapısal değişikliklerin fronto-striato-serebellar dizge ile sınırlı olmadığı, interhemisferik yolaklar, oksipital ve temporal loblar gibi geniş çaplı beyin bölgelerini içeren bir dizi farklı ağda da yapısal farklılıklar olduğu tespit edilmiştir (47). Yapısal MRI çalışmalarını derleyen beş güncel meta analiz çalışması bulguları değerlendirildiğinde, DEHB'ye sahip hastalar için en tutarlı gri cevher kayıplarının prefrontal korteks, sağ putamen, sağ globus pallidus ile bilateral kaudat nükleusta olduğu ortak sonucuna ulaşılmıştır ve buna paralel frontostriatal disfonksiyonunun DEHB için anatomik marker olabileceği belirtilmiştir (46). Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarına bakıldığında; bir meta analiz çalışmasında DEHB'li olgularda bilateral ventral dikkat alanları (inferior frontal korteks, bazal ganglia) ve sağ hemisferde baskın olmak üzere fronto-temporo-parietal bölgelerde (dorsolateral prefrontal korteks, basal ganglia, talamus, anterior singulat korteks, tamamlayıcı motor alan) kontrol grubuna kıyasla hipoaktivasyon olduğu saptanmıştır (48). Bununla beraber DEHB'li olguların sağ serebellum, sol kuneus ile parieto-oksipital bölgelerde kontrol grubuna göre hiperaktivasyon gösterdikleri, bunun da dikkati sürdürebilmek için bir kompanzasyon mekanizması olabileceği öne sürülmüştür (49). Ayrıca DEHB'li

olguların metilfenidat ile tedavi edilmesi ile birlikte bahsi geçen bölgelerde görüntüleme esnasında beyin aktivasyonunun normale yaklaştığı gösterilmiştir (50).

2.1.3.3. Nörokimyasal Faktörler

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu nörobiyolojisine dair yapılan çalışmalar patogenezde esas olarak dopamin olmak üzere norepinefrin gibi katekolaminlerin rol oynadığına işaret etmektedir (51). DEHB, prefrontal korteksteki dopamin ve norepinefrin dengesinin bozulması sonucu meydana gelmektedir (52). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanılı hastalarda mezolimbik dopamin yolağındaki azalmış aktivasyon dürtüselliğe, tepki baskılamada bozukluğa, hiperaktiviteye ve disinhibisyon belirtilerinin oluşmasına neden olmaktadır. Mezokortikal dopamin yolağındaki azalmış aktivasyon sonucunda planlamada güçlük ve dikkati bir hedefe yönlendirmekte güçlük belirtilerinin oluştuğu gösterilmiştir. Nigrostriatal dopamin yolağındaki azalmış aktivasyon ise davranış engellenmesinde ve motor hareketlerin düzenlenmesinde zorluklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (53). Dopamin seviyesindeki dengesizlikler; dikkat problemi, diskinezi, tikler ve hiperaktivite gibi belirtilere neden olmaktadır (54). Dopamin ve noradrenalinin optimum düzeyde olması dikkatin sürdürülebilmesi ve yürütücü işlevlerin düzenlenmesi için gereklidir (55,56).

2.1.3.4. Çevresel ve Psikososyal Faktörler:

Kalıtsal faktörler, DEHB'nin tek açıklaması değildir. DEHB ile ilişkili bir dizi çevresel risk faktörü mevcuttur. Bunlara örnek olarak annenin gebeliğinde sigara, alkol ve madde kullanması, annenin gebelikteki sağlığı, gebelikte kanama, komplike doğum, prematüre/düşük doğum ağırlığı/intrauterin büyüme geriliği, düşük APGAR skoru, enfeksiyonlar, toksinlere maruz kalmak, nutrisyonel faktörler verilebilmektedir (57). Anne stresi, kurum çocuğu olmak, erken yaşta travmatik olaylara maruz kalmak, ebeveyn yoksunluğu, annede psikiyatrik hastalık olması, düşük sosyoekonomik düzey, düşük ebeveyn eğitimi, zorbalık/akran mağduriyeti, şiddetli evlilik problemleri gibi çeşitli

etkenler de çocukta DEHB gelişimi ile ilişkilendirilen psikososyal faktörlerdendir (58).

2.1.4. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Tanısı ve Klinik Görünümü

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, klinik olarak teşhis edilen ve özel bir laboratuvar veya radyolojik testi olmayan bir bozukluktur. Nöropsikolojik testler, bozukluğu teşhis etmek için yeterince hassas değildir ve bu nedenle bozukluk, hastanın öyküsüne dayalı olarak teşhis edilmektedir (59). Çoğu teşhis kılavuzu, DEHB'nin değerlendirilmesinin ve teşhis edilmesinin, çeşitli yöntemler aracılığıyla sağlanan bilgilere (örn. klinik görüşmeler, gözlemler ve değerlendirmeler) ve farklı kaynaklardan toplanan bilgilere (örn. ebeveynler ve öğretmenler) dayandırılmasını gerektirir (60). DEHB tanısı konulurken klinikte çeşitli tanı koydurmaya yardımcı ölçekler de kullanılabilmektedir. Bu ölçeklerin çocuğun ebeveyni ve öğretmenleri tarafından doldurulması yarar sağlamaktadır (61). Değerlendirme tamamlanırken hastanın sergilediği belirtilerin nedeni olabilecek diğer bozuklukların da mutlaka araştırması gereklidir (62).

DEHB teşhisi için, hiperaktivite/dürtüselliğin ve/veya dikkatsizlik belirtilerinin aşağıdaki kriterleri karşılaması gerekmektedir (63):

- DSM-5 teşhis kriterlerini karşılamalı ve belirtiler 12 yaşından önce başlamalıdır.
- Anamnez ve/veya doğrudan gözlem temelinde en az orta derecede psikolojik, sosyal ve/veya eğitsel veya mesleki bozulmaya neden olmalıdır.
- Yaygın olmalıdır; sosyal, ailevi, eğitsel ve/veya mesleki alanlar dahil olmak üzere 2 veya daha fazla önemli alanda görülmelidir (63).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu DSM-5 tanı kriterleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (20).

Tablo 1. DSM 5'e göre DEHB tanı kriterleri (20)

A. Aşağıdakilerden (1) ve/ya da (2) bulunmaktadır.
(1) Aşağıdaki dikkatsizlik belirtilerinden altısı ya da daha fazlası en az altı ay uyumsuzluk uyumsuzluk doğurucu ya da ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür.
(a) Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.
(b) Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı oyunlarda dikkati dağılır.
(c) Doğrudan kendisine konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi gözükür.
(d) Çoğu zaman yönergeleri izlemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da iş yerindeki görevlerini tamamlayamaz (karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlayamamaya bağlı değildir.)
(e) Çoğu zaman üzerine aldığı görevi ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker.
(f) Çoğu zaman sürekli mental aktivite gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.
(g) Çoğu zaman üzerine aldığı görev ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder.
(h) Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolay dağılır.
(i) Günlük etkinliklerde çoğu zaman unutkandır.
(2) Aşağıdaki hiperaktivite-impulsivite belirtilerinden altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür.
(a) Çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.
(b) Çoğu zaman sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.
(c) Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşturur durur ya da tırmanır.
(d) Çoğu zaman sakin bir biçimde boş zamanları geçirme etkinliklerine katılma ya da oyun oynama zorluğu vardır.
(e) Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi davranır.
(f) Çoğu zaman çok konuşur.
(g) Çoğu zaman soruları soru tamamlanmadan yanıtlar.
(h) Çoğu zaman sırasını beklemede güçlüğü vardır.
(i) Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da başkalarının yaptıklarının arasına girer.

B.	**Bozulmaya yol açmış dikkatsizlik ve hiperaktif-impulsif belirtilerin çoğu 12 yaşından önce de vardır.**
C.	**İki ya da daha fazla ortamda belirtilerden kaynaklanan bir bozulma vardır (ev, okul ya da iş yeri; arkadaşları ya da akrabalarıyla; diğer etkinlikler sırasında).**
D.	**Toplumsal, okuldaki ya da mesleki işlevsellikte klinik açıdan belirgin bozulma olduğunun açık kanıtları olmalıdır.**
E.	**Bu belirtiler yalnızca şizofreni ya da psikozla giden başka bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.**

Son altı ay süresince A1 Tanı Ölçütü karşılanıp, A2 Tanı Ölçütü karşılanmamış ise bu alt gruba dikkat eksikliği baskın tip olarak isim verilmektedir (DEHB-D) (20). Dikkat Eksikliği Baskın tipe sahip hastalarda ev ile okul yaşantılarında fazlaca dikkat hataları yapma, ders başarısı düşüklüğü, unutkanlık, eşya kaybetme, organizasyonda zorluk ve dağınıklık gibi belirtiler ile kliniğe getirilirler (61). Son altı ay süresince A2 Tanı Ölçütü karşılanıp A1 Tanı Ölçütü karşılanmamış ise bu alt gruba hiperaktivite/dürtüsellik (DEHB-H) baskın tip denir (20). Bu tipte hastalar aşırı hareketlilik ve dürtüselliğin önde olduğu dikkat sorunu yaşamadığı bir kliniğe sahiptir (61). Son altı ay süresince hem A1 hem de A2 Tanı Ölçütü karşılanmışsa bu alt gruba birleşik tip olarak adlandırılır (DEHB-B). Dikkat ve aşırı hareketlilik sorunu olan birleşik tipe sahip hastalar kliniğe en sık başvuran grubu oluşturmaktadırlar. Kurallara uymama, yaptığı işe odaklanamama, fazlaca kazalara maruz kalma, entelektüel kapasitesinin altında başarı gösterme en sık görülen şikayetleridir (61).

2.1.5. Komorbidite ve Ayırıcı Tanı

DEHB yüksek oranda komorbidite gösteren bir bozukluktur. DEHB olgularının %50'sinden fazlasında komorbid en az bir psikiyatrik rahatsızlık mevcuttur (64). Barkley, klinik tedavi için yönlendirilen DEHB tanılı çocukların %67-80'inde en az bir tanının daha olduğunu ve neredeyse yarısının iki tanı aldığını belirtmektedir (65). Klinik örneklemlerde ve yapılan epidemiyolojik araştırmalarda Yıkıcı davranış bozuklukları (YDB, KOKB ve DB), Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğuna en sık komorbid olan

bozukluklar olarak belirtilmektedir. Klinik örneklemlerde %70'e varan oranda KOKB ve %50'ye varan oranlarda DB sıklığı bildirilmektedir. Anksiyete Bozuklukları (%18-50), duygudurum bozuklukları (%12-50), madde kullanım bozukluğu, tik bozuklukları (%20), öğrenme bozuklukları (%33), otizm spektrum bozuklukları (%40), obsesif kompulsif ve ilişkili bozukluklar ve uyku bozuklukları (%70), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısına sıklıkla eşlik eden rahatsızlıklardır (64).

Masi ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan bir araştırma, DEHB olan hastaların 2/3'ünden fazlasının ilişkili bir psikiyatrik bozukluğa sahip olduğunu göstermektedir. Erken çocukluk döneminde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğuyla en fazla komorbid olan rahatsızlıklar karşıt olma/karşı gelme bozukluğu, enürezis ve dil bozukluğudur. Ortaokul yıllarında ise en sık komorbid durumlar anksiyete ve tiklerdir. Ergenlik döneminde depresyon, bipolar bozukluk ve madde kullanım bozukluğu görülmektedir ve DEHB'si olan birçok çocuğun belirli bir öğrenme bozukluğu vardır. Aynı çalışma, vakaların %25-75'inde karşıt olma-karşı gelme bozukluğunun, yaklaşık üçte birinde davranım bozukluğu, %6-30'unda majör depresyon, %20'den fazlasının bipolar bozukluğun DEHB ile birlikte ortaya çıktığını tahmin etmektedir (66).

Eşlik eden rahatsızlıklar, yaş ve cinsiyet tarafından da etkilenmektedir. Dışa dönük bozukluklar daha çok genç yaşlarda ve erkeklerde daha yaygındır, buna karşılık içe dönük bozukluklar daha ileri yaşlarda ve kadın hastalarda görülmektedir (67).

Komorbiditelerin varlığı; tanı sürecini zorlaştırması, hastalığın seyrini, prognozunu ve tedavi sürecini etkilemesi nedeniyle önemlidir. Eşlik eden bozuklukların değerlendirme ve tedavisi, genellikle DEHB semptomlarının değerlendirilmesi ve tedavisi kadar önemlidir (68).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda; anksiyete bozuklukları, depresyon, bipolar bozukluk, özgül öğrenme güçlüğü, madde kullanım bozukluğu, OSB, zihinsel yetersizlik, dürtü kontrol ve kişilik bozuklukları ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken başlıca tanılardır (43).

2.1.6. Tedavi

2.1.6.1 Farmakoterapi:

Farmakolojik tedavi, klinik ortamda ve kılavuzlarda DEHB tedavisinin temelini oluşturmaktadır (69,70). En yaygın kullanılan ilaçlar, metilfenidat (MPH) ve amfetaminlerdir (AMP). İkinci basamak ilaçlar arasında atomoksetin (ATX), guanfasin (GFC) ve klonidin (CLO) bulunur ve genellikle uyarıcılara yanıtsızlık, tolere edememe veya kontrendikasyon durumlarında reçete edilir. Diğer onaylanmamış ilaç seçenekleri arasında bupropion, modafinil ve trisiklik antidepresanlar (TCAs) bulunur (71).

Her ilacın spesifik etki mekanizmasında farklılıklar vardır. Psikostimülanlar (MPH ve AMP), dopamin ve norepinefrin taşıyıcılarını inhibe eder. Sinaptik geri alımı engelleyerek nörotransmisyonu artırırlar, öncelikle striatum ve prefrontal kortekste etki gösterirler (72). Atomoksetin, norepinefrin taşıyıcı 1'i (NET 1) inhibe eder. Beynin tüm bölgelerinde norepinefrinin geri alımını önler ve bu nedenle nörotransmisyonu artırır (60) ve özellikle prefrontal kortekste, çok az miktarda dopamin taşıyıcısı bulunan bölgede dopaminin nörotransmisyonunu artırır (73). Alfa-2 reseptör agonistleri (klonidin ve guanfasin), merkezi sinir sisteminde alfa-2 noradrenalin reseptörlerini uyarır. DEHB belirtilerindeki etki mekanizması, prefrontal kortekste artmış noradrenerjik tonus ve lokus seruleus'tan noradrenalinin dolaylı bir girişi aracılığıyla sağlanır. Bupropion, iki ana metabolite (hidroksibupropion ve treohidrobupropion) haline dönüşür ve taşıyıcı inhibisyonu yoluyla güçlü bir norepinefrin arttırıcısı etkisi gösterir (74). Trisiklik antidepresanlar (TCAs), öncelikle serotonin ve norepinefrin taşıyıcılarının blokajı ile etki gösterir, bu da nörotransmisyonu artırır (75). Dopamin taşıyıcıları üzerinde ise çok az bir etkisi vardır (59). Modafinil'in, geleneksel psikostimülanlara kıyasla DAT üzerinde atipik bir konformasyonel değişikliği tetiklediği gösterilmiştir (76).

2.1.6.1.1. Psikostimülanlar

Genel olarak, psikostimülanların, DEHB için mevcut en etkili tedavi olduğu sonucuna varılmıştır (77-79). Uygun bir dozdan sonra genellikle bir saatten

kısa sürede başlayan akut etkileri vardır ve bu etki ilacın metabolize edilmesine kadar devam eder. Kanıtlar ayrıca uyarıcıların güvenli ve iyi tolere edilen ilaçlar olduğunu göstermektedir. Günde bir kere ilaç alımı, tedaviye uyumu artırmaktadır. Uzun etkili metilfenidat preparatlarının kullanımı gün içinde sabit ilaç kan düzeyi sağlamaktadır. Bu nedenle metilfenidatın kötüye kullanılma riskini azaltmaktadır. Kısa etkili metilfenidatlar genellikle küçük çocuklarda başlangıç tedavisinde birinci seçenek olarak kullanılmaktadır (80). Metilfenidat kullanımına bağlı çeşitli yan etkiler görülebilmektedir. En sık görülen yan etkiler iştahta azalma ve uykusuzluktur. Bunlar dışında görülebilecek diğer yan etkiler karın ağrısı, baş ağrısı, sinirlilik ve anksiyetedir.

2.1.6.1.2. Atomoksetin

Atomoksetin, klinik kılavuzlarda, özellikle psikostimülanlar kontrendike olduğunda veya tolere edilmediğinde, DEHB için önemli bir farmakolojik tedavi olarak kabul edilir. Ek olarak, bazı özel durumlarda, örneğin, DEHB'nin bipolar bozuklukla komorbid olduğu ve uyarıcılar, madde kötüye kullanımı/bağımlılığı veya Tourette sendromu ile duygudurum dengesizliği riskinin yüksek olduğu durumlarda düşünülebilir (81,82).

Randomize klinik deneyler ve çeşitli meta-analizler atomoksetinin kabul edilebilir etkinlik ve tolere edilebilirliğe sahip olduğunu, ancak gözlemlenen etki boyutunun psikostimülanlardan daha küçük olduğunu ileri sürmektedir (83,84). Daha da önemlisi, anksiyete bozuklukları gibi yaygın ek hastalıkları olan çocuklar ve yetişkinlerde klinik deneyler yapılmıştır ve bu hastalarda atomoksetin, DEHB semptomlarını azaltmada etkili olurken, komorbid bozuklukları alevlendirmediği ve bazı durumlarda semptomları azalttığı gözlenmiştir (85,86). Karın ağrısı, iştahsızlık, mide bulantısı, sedasyon, sinirlilik, halsizlik, baş dönmesi ve dispepsi atomoksetin kullanımına bağlı görülebilen yan etkilerdendir.

2.1.6.1.3. Alfa 2 Agonistler

Guanfasin ve klonidin, alfa 2 reseptör agonistleridir. FDA altı yaşından sonra DEHB tedavisinde kullanımını onaylamıştır. Psikostimülanlardan yarar görmeyen, diğer ilaçları yan etkiler sebebi ile kullanamayanlar tarafından ya

da DEHB'ye eşlik eden tik bozukluğu varlığında kullanımları mevcuttur. Yan etki olarak sedasyon ve yorgunluk en sık görülen semptomlardır (87,88).

2.1.6.2. İlaç Dışı Tedaviler:

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu çoğu hastada yıllarca devam eden, yürütücü işlev bozukluğu ile giden bir hastalık olması nedeni ile bu hastalar uzun vadeli ya da bazen aralıklı danışmanlık, rehberlik, psikoterapi ihtiyacı olabilmektedir. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tedavisinde psikofarmakolojik tedaviler dışında psikososyal müdahaleler (davranışçı ebeveyn eğitim programları, okul merkezli girişimler), Elektroensefalografik biofeedback:Neurofeedback (NF), diyet tedavileri (eliminasyon/kısıtlayıcı diyetler, uzun zincirli doymamış yağ asitleri, vitaminler-mineraller, melatonin, fosfatidilserin vb.), bitkisel kaynaklı tedaviler gibi çeşitli tedavi yöntemleri de bulunmaktadır (89).

2.2. Uyku

2.2.1. Uykunun Tanımı

Uyku, insanın çevresi ile iletişiminin, değişik şiddetteki çeşitli uyaran ile geri döndürülebilir ve geçici bir biçimde, kısmi ve dönemsel olarak kesildiği, istemli davranışların ve düşüncelerin kısmi ya da tamamen ortadan kalktığı, kas aktivitesinin azaldığı, uyanıklık bilincinin belli bir oranda ortadan kalktığı ve beyin aktivitesinin evreye göre değişiklik gösterdiği karmaşık bir fizyolojik davranış biçimi olarak tanımlanmaktadır (90,91). Uyku, beynin dış uyaranlara daha az yanıt verdiği, tersine çevrilebilir bir bilinçsizlik halidir Uyku, bilinç kaybı ve anesteziden, belirli EEG paternleri ve fizyolojik değişiklikler ile karakteristik bir uyku evresi döngüsü ile ayrılır.

2.2.2. Uykunun Fizyolojisi

2.2.2.1.Uyku-uyanıklık durumlarının kontrolünde rol oynayan anatomik bölgeler

2.2.2.1.1. Bazal ön beyin

Bazal ön beyin (BF), özellikle kolinerjik nörotransmisyon aracılığıyla kortikal aktiviteyi teşvik etme konusunda başlıca bir rol oynar, bu durum uyanıkken ve REM uykusu sırasında gerçekleşir (92). BF, hipotalamus ve beyincikten çeşitli girişlere sahiptir ve aynı zamanda retiküler aktivasyon sisteminden kortekse gelen afferentler arasında önemli bir aracı olarak kabul edilir (93). Bazal ön beyindeki diğer önemli nörotransmitterler glutamat, veziküler glutamat taşıyıcısı 3 ve gamma-aminobütirik asit (GABA)'dır (94). Nörotransmitterlerin heterojenliği nedeniyle BF, hem uyku hem de uyanıklığı teşvik etmede rol oynar (başta kolinerjik ve GABAerjik projeksiyonlar nedeniyle) (95).

2.2.2.1.2.Retiküler aktive edici sistem

Retiküler aktive edici sistem (medulladan arka hipotalamusa kadar yaygın olarak uzanan bir grup nörondan oluşur) uyanıklığın korunmasında rol oynar (96). Retiküler oluşum çeşitli duyu sistemlerinden afferentleri alır ve bazal ön beyin, talamus ve hipotalamusa uyarıcı sinyaller gönderir (97).

2.2.2.1.3. Talamus

Talamus, kortekse gelen glutamaterjik duyusal girdiler için bir aktarma istasyonu görevi gördüğü için uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde önemli bir bölgedir (98).

2.2.2.1.4. Hipotalamus

Suprakiazmatik çekirdek (SCN) beyin, hipofiz bezi ve otonom sinir sistemi ile çeşitli etkileşimlere sahiptir (99). Lateral hipotalamus, uyarılmayı teşvik eden peptitler olan hipokretin 1 ve 2'yi içeren tek bölgedir. Tuberomamiller çekirdek (TMN), hipokretin içeren nöronlardan uyarıcı girdiler ve melanin

konsantre edici hormon (MCH) içeren nöronlardan GABAerjik inhibitör bağlantıları alır (100). TMN'nin histaminerjik nöronlarından gelen tonik deşarj, uyanıklığı tetikler ve sürdürürken, optogenetik kaynaklı sessizlik, yavaş dalga uykusunun hızlı oluşumuna yanıt verir (101).

Preoptik alan, yani ventrolateral preoptik alan (VLPO) ve medyan preoptik alan (MNPO), GABA ve galanin yoluyla uyarılmayı teşvik eden alanlara inhibitör projeksiyonlar göndererek uyku üreten nöronları içerir (102). Bu nöronlar çoğunlukla NREM ve REM durumlarında boşalırlar (103). VLPO lezyonlarının uykuyu azalttığı ve normal uyku mimarisini değiştirdiği bilinmektedir (104).

2.2.2.2. Uyku/uyanıklık düzenlemesinde nöromediyatörler

Serotonin, norepinefrin (NE), histamin, hipokretinler, asetilkolin (ACh), dopamin, glutamat ve GABA'nın esas olarak uyanmayı teşvik edici özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Uyanıklık ve aktif fazda (karanlık dönem) striatumdaki dopamin konsantrasyonu, yavaş dalga uyku ve dinlenme fazındaki (aydınlık dönem) seviyelerine göre daha yüksektir (105). En yaygın nörotransmitter olan glutamat, merkezi sinir sistemi üzerindeki uyarıcı etkilerin yaklaşık %75'ine aracılık eder. NREM uykusu sırasında daha yüksek olan talamik glutamat seviyeleri hariç olmak üzere, çeşitli serebral alanlardaki glutamat seviyeleri, uyanıklık ve REM uyku durumlarındaki uyarılma sırasında en yüksektir (106). Ana inhibitör nörotransmitter olan GABA, lokalizasyonuna bağlı olarak ve kolinerjik ve adrenerjik sistemler gibi diğer nörotransmitterler arasındaki karmaşık etkileşimi hesaba katarak hem uykunun hem de uyanıklığın desteklenmesinden sorumludur (105,107).

'Somnojenler' olarak bilinen nöromediyatörler; melanin konsantre edici hormon, adenozin ve çeşitli sitokinlerdir (108). Parkinson hastalığı veya Alzheimer hastalığı gibi çeşitli nörolojik bozukluklarda bozulan uyku modülatörleri arasında birçok karmaşık ilişki vardır. Örneğin nörodejeneratif süreçlerde yer alan amiloid β ve tau proteinlerinin in vitro oreksin A ve adenosin A1 reseptörünün ekspresyonunu modüle ettiği ve Alzheimer hastalığındaki bazı uyku bozukluklarının patogenezini açıklayabildiği bulunmuştur (109).

2.2.3. Uyanıklık ve Uykunun Nörobiyolojisi

2.2.3.1. Uyanıklık

Daha önce de belirtildiği gibi, artan uyarılma sisteminin bir parçası olarak uyanıklık durumunun oluşturulmasında ve sürdürülmesinde rol oynayan çeşitli nörotransmitterler vardır: Histamin, asetilkolin, serotonin, norepinefrin ve oreksin (110). Lateral hipotalamustan uyarılmayı sağlayan iki önemli yol vardır: i) uyanıklığı tetiklemek ve uyku ile uyanıklık arasındaki geçişleri stabilize etmek için LC, TMN ve dorsal raphe çekirdeğindeki (DnR) nöronları uyaran oreksin nöronları; ve ii) REM uykusu sırasındaki uyarılmadan sorumlu, benzer projeksiyonlara sahip melanin konsantre edici hormon (MCH) (111).

2.2.3.2. Uyku

Uyanıklık durumu baskılandıktan sonra normal insan uyku döngüsü, NREM ve REM uykusunun değişen periyotlarından oluşur. Bu dönemlerin her birinin karakteristik bir elektroensefalografik (EEG) evreleme temsili vardır, ancak farklı aşamalar arasındaki geçişteki nöral aktivitedeki değişiklikler, EEG kaydında belirgin hale gelmeden çok önce mevcuttur (112). Yükselen uyarılma sistemi, GABA ve galanin nöro-aracılığı yoluyla VLPO tarafından inhibe edilir. VLPO iki grup nöron içerir: Çoğunlukla TMN'ye uzanan merkezi bir grup ve LC ile DnR ve medyan raphe çekirdekleri ile bağlantılı olan diffüz bir grup (111).

2.2.3.2.1. NREM Uykusu

NREM uykusu üretebilen ana beyin alanları VLPO ve MNPO hipotalamik bölgeleridir. Bu bölgelerin içerdiği nöronlar, NREM uykusu sırasında tercihen boşalır, uyanıklık sırasında neredeyse inaktiftir. GABAerjik nöromodülasyon yoluyla NREM uykusu üreten diğer beyin bölgeleri, BF'nin belirli bölgeleri ve lateral hipotalamustur (113). Flip/flop anahtarı modeli şöyle açıklanabilir. NREM uykusu sırasında VLPO, inhibitör sinyalleri (GABA ve galanin aracılığıyla) monoaminerjik uyarılma sistemlerine gönderir (TNM'nin histaminerjik nöronları, pedünkülopontin tegmental çekirdeğin kolinerjik nöronları, LC ve DnR'nin monoaminerjik bağlantıları), ayrıca lateral

hipotalamustaki oreksinerjik nöronları da inhibe eder. VLPO, NREM uykusu sırasında düşük deşarja sahip olan uyarılma sistemlerinden karşılıklı engelleyici bir projeksiyon alır. Uyanma sırasında ise tam tersi olaylar meydana gelir. Oreksinerjik nöronlar, bu flip-flop anahtar modeli için bir stabilizatör görevi görür ve VLPO, oreksin için reseptörler içermediğinden, VLPO üzerinde dolaylı bir inhibitör etkiye sahiptir (114,115).

2.2.3.2.2. REM Uykusu

REM uykusunu açıklayabilecek çeşitli modeller önerilmiştir. Bir öneri (karşılıklı etkileşim modeli), laterodorsal tegmental çekirdeğin ve pedünkülopontin tegmental çekirdeğin (LDT/PPT) retiküler pontin oluşumuna (PRF) kolinerjik uyarıcı projeksiyonlara sahip olduğunu, dolayısıyla uykuyu teşvik ettiğini belirtmektedir (112). REM uyku dönemi için karakteristik olan kas atonisi, LC'nin (peri lokus seruleus alfa, aynı zamanda sublaterodorsal çekirdek-SLD olarak da bilinir) yakınında bulunan nöronlar tarafından üretilir. Bu nöronlar ve bağlantıları, REM sırasında kas tonusunun baskılanmasında önemli bir rol oynar. Ventromedial medulla, glisinerjik spinal motonöronlara inhibitör projeksiyonlar gönderir. Kas atonisi, hızlı göz hareketleriyle bağlantılı olarak gözlemlenen kas tonusundaki kısa artışlarla (kas seğirmeleri) periyodik olarak kesintiye uğrar. Bu fazik kas seğirmeleri, merkezi motor sistemlerin aktivasyonu sırasında motonöronların glutamaterjik uyarıcı çıktılarından kaynaklanır (116).

2.2.4. Uykunun Evreleri

Bir uyku periyodu boyunca NREM ve REM uykusu döngüsel olarak değişir (117). Bu iki uyku türü arasındaki değişimlerin işlevi henüz anlaşılamamıştır ancak düzensiz döngü ve/veya uyku evrelerinin yokluğu, uyku bozukluklarıyla ilişkilidir (118). Örneğin narkolepsili bireyler, tipik olarak NREM yoluyla uykuya girmek yerine, uykuya doğrudan REM uykusuna girerler (119).

Bir uyku bölümü, kısa bir NREM evre 1 dönemi ile başlar ve 2. evreye doğru ilerler, ardından 3. ve 4. evreler gelir ve son olarak REM'e ulaşır. Ancak bireyler gecenin geri kalan kısmında REM uykusunda kalmazlar, bunun yerine gece

boyunca NREM ve REM aşamaları arasında geçiş yaparlar. Uykuda geçirilen toplam sürenin yaklaşık yüzde 75 ila 80'ini NREM uykusu, geri kalan yüzde 20 ila 25'ini ise REM uykusu oluşturur. İlk NREM-REM uyku döngüsünün ortalama uzunluğu 70 ila 100 dakikadır. İkinci ve daha sonraki döngüler daha uzun sürer (yaklaşık 90 ila 120 dakika) (120). Normal yetişkinlerde REM uykusu gece ilerledikçe artar ve uyku bölümünün son üçte birinde en uzun olur. Uyku bölümü ilerledikçe, 2. aşama NREM uykusunun çoğunluğunu oluşturmaya başlar ve 3. ve 4. aşamalar bazen tamamen ortadan kaybolabilir (117).

2.2.4.1. NREM Uykusu

Evre I: NREM evre 1 uykusu, uyku evreleri döngüsünde geçişsel bir rol oynar. Yenidoğanlar ve narkolepsi ve diğer belirli nörolojik bozukluklara sahip kişiler dışında, ortalama bir bireyin uyku bölümü genellikle NREM evre 1'de başlar. Bu evre genellikle başlangıç döngüsünde 1 ila 7 dakika sürer ve toplam uyku süresinin yüzde 2 ila 5'ini oluşturur; ayrıca rahatsız edici bir sesle kolayca kesilebilir. NREM evre 1'deki EEG'deki beyin aktivitesi, uyanıklıktan (ritmik alfa dalgalarıyla işaretlenmiştir) düşük voltajlı, karışık frekansta dalgalara geçiş yapar. Alfa dalgaları, uyanıklık ve rahatlama durumu ile ilişkilidir ve saniyede 8 ila 13 devir arasında bir frekansta karakterize edilir (120).

Evre II: Aşama 2 uyku, ilk döngüde yaklaşık 10 ila 25 dakika sürer ve birbirini izleyen her döngüde uzar ve sonunda toplam uyku bölümünün yüzde 45 ila 55'ini oluşturur. Uykunun 2. evresindeki bir birey, uyanmak için 1. evredekinden daha yoğun uyaranlara ihtiyaç duyar. EEG'deki beyin aktivitesi, uyku iğciklerinin ve K komplekslerinin varlığı ile karakterize edilen nispeten düşük voltajlı, karışık frekanslı aktiviteyi gösterir (121).

Evre III ve Evre IV: Uykunun 3. ve 4. aşamaları toplu olarak yavaş dalga uykusu (SWS) olarak adlandırılır ve bunların çoğu gecenin ilk üçte birinde meydana gelir. Her birinin ayırt edici özellikleri vardır. Aşama 3 yalnızca birkaç dakika sürer ve uykunun yaklaşık yüzde 3 ila 8'ini oluşturur. EEG, yüksek voltaj, yavaş dalga aktivitesinin arttığını gösterir (117).

Son NREM aşaması, ilk döngüde yaklaşık 20 ila 40 dakika süren ve uykunun yaklaşık yüzde 10 ila 15'ini oluşturan 4. aşamadır. Uyarılma eşiği, 4.

aşamadaki tüm NREM aşamaları için en yüksektir. Bu aşama, EEG'de artan miktarlarda yüksek voltaj, yavaş dalga aktivitesi ile karakterize edilir (120).

2.2.4.2. REM Uykusu

REM uykusu, senkronize olmayan (düşük voltaj, karışık frekanslı) beyin dalgası aktivitesinin, kas atonisinin ve hızlı göz hareketlerinin varlığıyla tanımlanır. "Testere dişi" dalga formları, teta aktivitesi (saniyede 3 ila 7 sayım) ve yavaş alfa aktivitesi de REM uykusunu karakterize eder. İlk döngü sırasında REM dönemi yalnızca 1 ila 5 dakika sürmekte; ancak uyku bölümü ilerledikçe giderek süresi uzamaktadır (120). Rüya görmek çoğunlukla REM uykusuyla ilişkilendirilir. Kas tonusu ve refleks kaybı muhtemelen önemli bir işleve hizmet eder çünkü kişinin uyurken rüyalarını veya kabuslarını "harekete geçirmesini" engeller (122).

2.2.5. Uykunun Değerlendirilmesi

Çocuklarda uyku ve uyku bozukluklarının değerlendirilmesi subjektif (yani, çocuk ve/veya ebeveynler tarafından edinilen bilgilere dayanarak) veya gerektiğinde objektif araçlarla (yani nörofizyolojik) yapılır. Subjektif değerlendirme, uykuyla ilgili davranışları araştıran yapılandırılmamış sorulara veya yapılandırılmış ölçeklere dayanır (123). Ebeveyn ve çocuklar için geliştirilen ölçeklerden Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılanlar; Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi, Çocuklarda Uyku Ölçeği, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksidir (124-126).

Özellikle görüşme sırasında uyku şikayetleri bulunursa, uyku düzenini değerlendirmek için klinisyen çocuktan veya ebeveynlerden bir uyku günlüğü doldurmasını da isteyebilir. Ebeveynlerden ve çocuklardan çocuğun ne zaman yattığı, uykuya dalmasının ne kadar sürdüğü, gece uyanma sıklığı ve süresi, günlük şekerlemelerin zamanlaması ve süresi, sabah uyanma saati ve toplam uyku süresi hakkında ayrıntılı bilgi yazmaları istenir (123).

Bazı uyku bozukluklarını teşhis etmek için nesnel araçlara da ihtiyaç vardır. Bu objektif değerlendirmeler polisomnografi, aktigrafi, çoklu uyku latansı testi ve kızılötesi video kamerayı içermektedir. Polisomnografi; EEG,

göz/çene/bacak kaslarının hareketleri, hava akışı, göğüs ve karın hareketleri, oksijen saturasyonu ve EKG'yi içermektedir. Aktigrafi; fiziksel aktivite ve dinlenme döngülerine göre uyku-uyanıklık periyodları, toplam uyku süresi, uyarılma sayısı ve uyku başlangıcının süresini tespit eder. Çoklu uyku latansı testi, gündüz uykululuk halinin düzeyini ölçmek için kullanılmaktadır. Kızıl ötesi video kamera ise, uyku esnasındaki vücut hareketlerini karanlıkta gözlemleyebilmeye yaramaktadır (123).

2.2.6. Uyku Bozuklukları

Pediatrik uyku bozuklukları yaygındır ve yaygınlıkları %10-28 arasında değişmektedir. Önceden var olan engellilik, nörolojik durumlar ve nörogelişimsel bozukluklara sahip çocuklar uyku bozuklukları yönünden daha yüksek risk altındadır: epilepsi olan çocukların %80'i, otizm spektrum bozukluğu olanların %83'ü ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olanların %73'ü eşlik eden uyku sorunlarına sahip olmaktadır (127).

Uyku bozuklukları, gençlerde yaygındır (128) ve hem tıbbi temelli (örn. obstrüktif uyku apnesi [OSA], huzursuz bacak sendromu, periyodik ekstremite hareket bozukluğu ve narkolepsi) hem de davranış temelli (örn. çocukluk dönemindeki davranışsal uykusuzluğu) uyku bozukluklarını içerir. Yaygın şikayetler arasında uyumakta güçlük çekme, gece uyanma, horlama, aşırı gündüz uykululuğu ve zayıf gündüz işlevselliği bulunur. Bu şikayetler genellikle tedavi edilebilir uyku bozukluklarının işaretleridir. Ancak, birkaç çalışma, pediatrik uygulamalarda uyku bozukluklarının sıkça teşhis edilmediğini bulmuştur (129,130). Eğer uyku bozuklukları teşhis edilmez ve tedavi edilmezse, gündüz işlevselliği üzerinde olumsuz etkileri önemli olabilir (131,132).

Uyku, çocukların beyin gelişimi ve büyümesi, öğrenme, bellek işlemleri, okul performansı ve genel sağlık açısından kritik bir rol oynar. Uyku bozukluklarının sonuçları arasında; gündüz uykusuna eğilim, nörokognitif performansta eksiklikler, zayıf okul/akademik performanslar ve büyüme geriliği bulunmaktadır (133,134).

Pediatrik uyku bozuklukları çeşitli kategorilere ayrılır ve yaygınlık oranları farklılık gösterir. Yaklaşık olarak çocukların %1 ila %3'ünde OSA bulunurken, %5 ila %27'sinde temel horlama görülmektedir (135,136). Çocukluk çağı davranışsal uykusuzluğu(insomnia); uyku vakti problemleri ve gece uyanmaları içeren bir durumdur ve bebeklerin ve küçük çocukların %20 ila %30'unu ve okul çağındaki çocukların %5'i kadarını etkiler (137,138). Temel veya psikofizyolojik uykusuzluk oranları %5 ila %20 arasında değişmektedir (139-141) ve bu oranlar ergenlerde ve gelişimsel bozuklukları olan gençlerde daha yüksek olmaktadır. Parasomni oranları, bozukluğa bağlı olarak (%5 ila %35) ve çocuğun yaşına bağlı olarak değişmektedir (örn. uyku korkuları ile enürezis) (139,142-144). Uykuyla ilişkili hareket bozuklukları (PLMD ve huzursuz bacak sendromu) gençlerin %2 ila %8'ini etkilediği tahmin edilmektedir (142,145,146). Son olarak, gençler arasında narkolepsi yaygınlık oranı henüz belirlenmemiştir, ancak yetişkin hastaların yarısı semptomların 20 yaşından önce başladığını bildirmiştir (147).

DSM-5'te "Uyku-Uyanıklık Bozuklukları" Sınıflaması aşağıdaki tabloda verilmiştir (20)

Tablo 2. DSM 5'e göre Uyku-Uyanıklık Bozuklukları Sınıflaması (20)

1) Uykusuzluk Bozukluğu
2) Aşırı Uykululuk Bozukluğu
3) Narkolepsi
4) **Solunumla İlişkili Uyku bozuklukları** a.Tıkayıcı Uyku Apnesi Hipopnesi b.Merkezi Uyku Apnesi c.Uyku ile ilişkili Hipoventilasyon
5) Yirmi Dört Saatlik (Sirkadyen) Düzenle İlgili Uyku-Uyanıklık Bozuklukları a. Gecikmeli Uyku Evresi Tipi b. Öne Kaymış Uyku Evresi Tipi c. Düzensiz Uyku Uyanıklık Tipi d. 24 saatlik Olmayan Uyku Uyanıklık Tipi **e.** Vardiyalı İş Tipi
6) Parasomniler a. Hızlı Göz Devinimleri Uykusu Dışında Uykudan Uyanma Bozuklukları

i. Uyurgezerlik Türü ii. Uykuda Korku Duyma b. Karabasan Bozukluğu c. Hızlı Göz Devinimleri Uykusunda Davranış Bozukluğu
7) Huzursuz Bacaklar Sendromu
8) Maddenin/İlacın Yol Açtığı Uyku Bozukluğu

2.2.7. DEHB ve Uyku

Hastalığın temel belirtileriyle birlikte, DEHB olan çocukların ve ergenlerin %25-50'sinde ebeveynler tarafından bildirilen uyku sorunları görülmektedir (148). DEHB'si olan 239 çocuğun aileleri üzerinde yakın zamanda yapılan bir araştırma, hafif ila şiddetli uyku sorunlarının katılan tüm çocukların %73,3'ünü etkilediğini bildirdi (149). Çocuklar ve ebeveynler tarafından bildirilen en yaygın uyku sorunları uyku başlatma zorlukları (yani gecikmiş uyku başlangıcı veya yatma direnci), uyku sürdürme zorlukları (yani sık gece uyanmaları veya huzursuzluk), uyanma sonrası yorgunluk ve gündüz uykusuzluktur (149,150). Bildirilen bu uyku sorunlarının bir kısmı, DEHB'li çocuklarda yapılan gece boyunca yapılan polisomnografi ve aktigrafi çalışmalarıyla doğrulanmıştır. Bu çalışmalar ayrıca artmış uyku süresi, azalmış REM evresi uykusu, azalmış total uyku süresi ve DEHB'li çocuklarda artmış gece aktivitesi de dahil olmak üzere diğer uyku bozukluklarının da belirlendiğini göstermiştir (151-153). Ayrıca, DEHB'li çocuklarda huzursuz bacak sendromu (RLS), periyodik ekstremite hareket bozukluğu (PLMD) ve uyku bozukluklu solunum (SDB) gibi uyku bozukluklarının daha yüksek oranda bildirildiği birkaç çalışma da bulunmaktadır (154-156).

DEHB'si olan çocuklarda hem öznel hem de nesnel uyku çalışmalarının yakın tarihli bir meta-analizi, DEHB'si olan 722 çocuğu 638 kontrolle karşılaştırdı. DEHB'li çocuklarda kontrol grubuna kıyasla hem objektif hem subjektif uyku bozukluklarının artmış riskini göstermiştir. Subjektif ölçümlerde, DEHB'li çocukların yatma direnci, uykuya dalamama sorunu, gece uyanmaları, sabah uyanma sorunları ve aşırı gündüz uykusuna daha fazla sahip oldukları belirlendi. Objektif ölçümlerde, aktigrafi ile ölçülen uyku başlangıç süresinde (uykuya dalma süresi) artış riski, uyku evre geçişlerinin sıklığı ve apne-hipopne

indeksi ile ölçülen SDB riskinin DEHB'li çocuklarda daha yüksek olduğunu doğruladı. Ayrıca, polisomnografi ile ölçülen uyku verimliliğinin düşük olduğu ve aktigrafi ile ölçülen uyku süresinin azaldığı görüldü (157). Aşırı gündüz uykusunun en iyi ölçümü, yıllardır narkolepsi ile ilişkili uyku hali olarak kullanılan Çoklu Uyku Latans Testi'dir (158) ve bu testte, DEHB'li çocukların kontrol grubuna kıyasla uyku fırsatlarında daha hızlı uyudukları ve bu durumun artmış aşırı gündüz uykusuyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Tüm bu sonuçlar bir araya getirildiğinde, DEHB ile uyku bozuklukları arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (157).

Uyku problemleri, DEHB'li çocukların ve ebeveynlerinin yaşam kalitesi ve duygusal iyilik hali üzerinde önemli bir etki yaratabilir. Sung ve arkadaşları (149), uyku problemleri yaşayan DEHB'li çocuklar arasında (n= 107), uyumada güçlük çekme, yatağa direnme, nefes alma güçlüğü ve sık sık uyanma gibi orta düzeyden şiddetliye kadar uyku problemleri yaşayanların, uyku problemleri olmayanlara göre Pediatrik Yaşam Kalitesi Envanteri toplam ve psikososyal puanlarının daha düşük olduğunu bulmuştur.

Bazı temel uyku bozukluklarının tedavisinin, DEHB benzeri belirtileri iyileştirebileceğine dair kanıtlar, uyku sorunları ile DEHB arasında önemli klinik sonuçlar doğurabilecek bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Özellikle, birçok vaka raporundan elde edilen gözlemler, dopamin reseptör agonistleri ile RLS'nin (Huzursuz Bacak Sendromu) tedavi edilmesinin, eş zamanlı RLS ve DEHB'ye sahip çocuklarda, özellikle daha önce DEHB semptomları için uyarıcı ilaçlara kötü yanıt verenlerde, DEHB semptomlarını iyileştirebileceğini göstermektedir (159).

2.2.8. DEHB Tedavisi ve Uykuya Etkisi

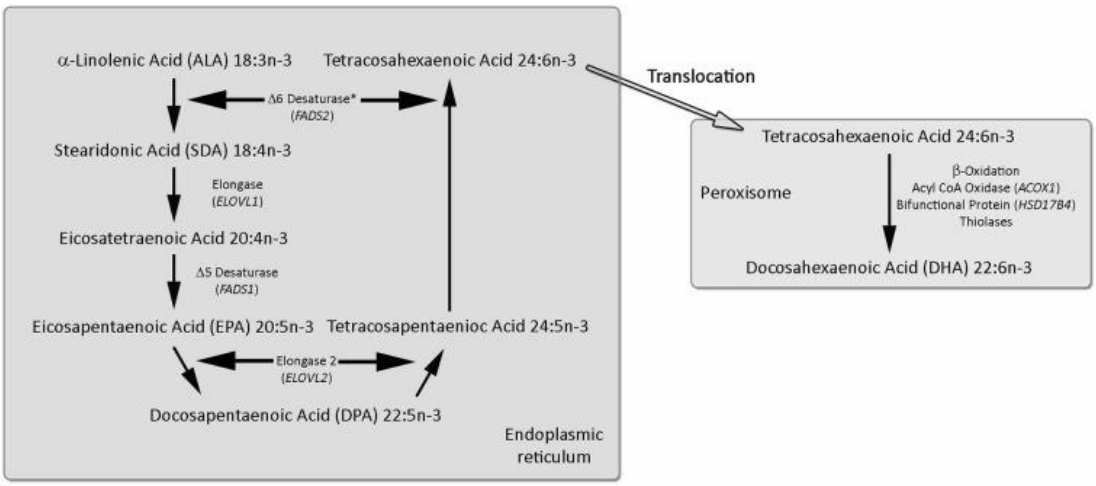
Psikostimülanlar (MPH, amfetamin ve lisdeksamfetamin dismesilat), Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) için birinci basamak tedavilerdir. Bunları, uyarıcı olmayan atomoksetin (ATX) izler. Bununla birlikte, bupropion, siklik antidepresanlar, alfa-agonistler ve modafinil gibi onaylanmamış ilaçlar da kullanılır (160).

DEHB tedavisinde kullanılan uyarıcıların uyku bozukluklarına yol açabileceği öne sürülmektedir. Özellikle, bazı çalışmalarda uyarıcıların uyku başlama gecikmesi (161), gece uyanmaları (162), daha kısa uyku süresi ve disomniler (163) üzerinde etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, DEHB'deki uyarıcıların uyku üzerindeki etkilerini inceleyen öznel ve nesnel çalışmalar karışık sonuçlar ortaya koymuştur. Bazı araştırmacılar, diğer sonuçlar arasında, toplam uyku süresinin uzaması, uyku evresi değişimlerinin artması, hızlı göz hareketi (REM) uyku dönemlerinin sayısının artması, REM aktivitesi indekslerinin yükselmesi ve REM dönemi parçalanmasının olduğunu rapor etmişken, diğerleri bu bulguları doğrulamamıştır. Uyarıcı kullanımı, ilacın etkisi geçtiğinde DEHB semptomlarında baz seviye değerlere göre artış olarak adlandırılan "rebound etkisi" ile ilişkilendirilebileceğinden, bildirilen uyku sorunlarının bu huzursuzlukla ilişkili olabileceği ve doğrudan ilaçların etkisi olarak ortaya çıkmayabileceği de mümkündür. Bununla birlikte, "rebound etkisini" önlemek için üçüncü bir günlük doz uygulayan bazı çalışmalar, daha belirgin bir uyku başlama gecikmesi bulmuştur (164,165). Bu kanıtlar ve klinik deneyimlere dayanarak, uyarıcıların doğrudan veya ikincil bir "rebound" etkisi nedeniyle uyku üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceği sonucuna varmak mümkündür. Bu olumsuz etkilere karşı duyarlılık bireysel faktörlere bağlı olabilir. DEHB hastalarının bazıları, uyarıcı dozunu aldıktan sonra sadece birkaç saat içinde kolayca uyuyabilirken, diğerlerinin 6-8 saatlik bir aralığa ihtiyacı olabilir (166).

DEHB'li çocuklarda atomoksetin tedavisinin uyku üzerindeki etkisiyle ilgili olarak, son zamanlarda yapılan randomize, çift-kör, çapraz çalışmada, günde üç kez verilen metilfenidat ve günde iki kez verilen atomoksetinin etkilerini karşılaştıran Sangal ve ark. (167), hem aktigrafik hem de polisomnografik verileri dikkate alındığında, metilfenidatın uyku başlama gecikmesini atomoksetinden önemli ölçüde daha fazla artırdığını bulmuştur. Ayrıca, hem çocuk günlükleri hem de ebeveyn raporları, metilfenidat'a kıyasla atomoksetin ile daha iyi bir uyku kalitesi göstermiştir. Metilfenidat ve atomoksetinin ikisi de gece uyanmalarını azaltmış, ancak azalma metilfenidat ile daha fazla olmuştur

2.3. DHA ve EPA

Yağ asitleri, insan diyetinin önemli bileşenleridir ve enerji kaynağı olmakla birlikte insan hücreleri tarafından sentezlenemeyen esansiyel yağ asitlerinin (yani, insan hücreleri tarafından sentezlenemeyen yağ asitleri) kaynağı olarak hizmet eder. Yağ asitleri hücre zarlarının yapısına katılır ve modüle eder, sinyal iletim yollarında hücresel haberciler olarak görev yapar, bağışıklık fonksiyonlarının arabulucuları ve düzenleyicileri olarak görev yapar ve şilomikronlar ve lipoproteinler gibi lipid taşıma parçalarının bileşenleridir. Yağ asitleri, karbon zinciri uzunluğuna (örn. kısa zincirli 2-4 karbon, orta zincirli 6-12 karbon, uzun zincirli 14 veya daha fazla karbon), çift bağ sayısına (örn. doymuş çift bağ içermeyen, tekli doymamış- 1 çift bağ, çoklu doymamış- 2 veya daha fazla çift bağ) ve molekülün metil ucundan ilk çift bağın yerine göre farklı kategorilere ayrılabilir (örn., omega-3 veya n-3, ilk çift bağın karbon 3'te olduğu, omega-6 veya n-6'nın ise ilk çift bağın karbon 6'da olduğu). İnsanlar n-3 ve n-6 pozisyonlarına çift bağları yerleştirmek için gereken enzimlere sahip değildir. Bu insanlar tarafından sentezlenemeyen yağ asitleri esansiyel olarak kabul edilir ve diyet yoluyla elde edilir. İnsan diyetindeki başlıca n-3 çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) alfa-linolenik asit (18 karbon, 3 çift bağ), eikozapentaenoik asit veya EPA (20 karbon, 5 çift bağ) ve dokozaheksaenoik asit veya DHA (22 karbon, 6 çift bağ)'dır (4).



Şekil 1. DHA ve EPA sentezi (168)

Omega-3 PUFA serisi, ALA ile başlar ve diğer omega-3 PUFA'lar, ALA'dan bir dizi desatürasyon, uzatma ve sonunda β-oksidasyon reaksiyonuyla türetilir Yol, ALA'nın Δ6 desaturaz tarafından SDA'ya desatürasyonu ile başlar, bu da hız kısıtlayıcı bir adımdır. Ardından uzatma ile eikozatetraenoik asite (20:4n-3) uzatma yapılır. Δ5 desaturaz tarafından desatürasyon, EPA'yı üretir ve EPA daha sonra ilk olarak DPA'ya ve sonra tetrakozapentaenoik asite (24:5n-3) uzatılır. Tetrakozapentaenoik asit daha sonra ikinci bir Δ6 desatürasyona uğrar ve tetrakozaheksaenoik asiti (24:6n-3) üretir. Bu başlangıç adımları endoplazmik retikulumda gerçekleşir; ancak DHA sentezinin son aşaması, translokasyonu takip eden peroksizomda gerçekleşir. Peroksizomda 24:6n-3, asil-koenzim-A oksidaz, D-bifonksiyonel enzim ve ardından peroksizomal tiyolazların etkisiyle tek bir β-oksidasyon turuyla DHA'ya (22:6n-3) kısaltılır (168).

EPA ve DHA'yı da içeren Omega-3(n-3) uzun zincirli PUFA'lar, sağlık açısından çeşitli faydaları olan diyet yağlarıdır (169). Hücre zarları (170) dahil olmak üzere vücudun birçok kısmına dahil edilirler ve antiinflamatuar süreçlerde ve hücre zarlarının viskozitesinde (171,172) rol oynarlar. EPA ve DHA uygun fetal gelişim ve sağlıklı yaşlanma için gereklidir (173). DHA, tüm hücre zarlarının önemli bir bileşenidir ve beyinde ve retinada bol miktarda bulunur (174). EPA ve DHA aynı zamanda birçok araştırmacı tarafından çeşitli hastalıkların önlenmesinde veya tedavisinde yararlı olduğu düşünülen, güçlü lipit aracıları olan çeşitli metabolitlerin öncüleridir (175).

N-3 PUFA'nın birden fazla görevi vardır. Bu nedenle birden fazla mekanizma üzerinden hareket etmektedirler. N-3 PUFA'ların fizyolojik etkilerini ortaya çıkarmak için hücre ve doku davranışlarını etkileyebildiği dört genel mekanizma vardır: 1) n-3 PUFA, hücre ve doku davranışını etkileyen metabolit ve/veya hormon konsantrasyonlarını etkileyebilir; 2) n-3 PUFA, hücre ve doku davranışını etkileyen diğer faktörleri (örn. LDL'nin oksidasyonu; oksidatif stres) etkileyebilir; 3) n-3 PUFA'nın yüzey veya hücre içi yağ asidi "reseptörleri" veya "sensörleri" yoluyla hücre davranışı üzerindeki doğrudan etkileri; 4) n-3 PUFA'nın, hücre zarı fosfolipitlerinin bileşimindeki değişiklikler yoluyla aracılık edilen hücre davranışı üzerindeki etkileri ile etkileyebilmektedir (176).

Omega-3 yağ asitleri merkezi sinir sisteminde bol miktarda bulunur. DHA, nörotransmitterlerin sentezini, salınımını ve taşınmasını düzenler ve nöron gelişiminde, membran geçirgenliğinde, endotel aktivitesinde, nöronal hayatta kalmada ve nörodejenerasyonun önlenmesinde önemli bir rol oynar (177). N-3 PUFA'ların çeşitli beyin bozuklukları için önemli olduğu tespit edilmiştir (178). Daha önce de belirtildiği gibi DHA ve EPA, beyin ve vücut için çok önemli olan esansiyel yağ asitleridir, bu nedenle her ikisinin de eksikliği beyin gelişimini bozabilir ve depresyon da dahil olmak üzere çeşitli beyin bozukluklarının gelişmesine neden olabilir. Ayrıca DHA eksikliği, depresyondaki ruh hali ve bilişsel semptomlarla ilişkili nöronal membran dengesizliği ve serotonin, norepinefrin ve dopaminin anormal iletimi ile ilişkilendirilmiştir (179). Öte yandan, N-3 PUFA'ların hafif bilişsel bozuklukta depresyon semptomlarını ve bilişsel işlevi iyileştirdiği ve önlediği klinik çalışmalarda gösterilmiştir (180,181). Montgomery ve arkadaşları tarafından yapılan kesitsel bir çalışma, düşük DHA düzeylerini okuma ve hafıza performansının azalması, karşıt davranışların artması ve duygusal rahatsızlıklarla ilişkilendirmiştir (182).

N-3 PUFA'lar kardiyovasküler hastalık için bir dizi risk faktörünü iyi yönde değiştirdikleri gösterilmiştir. İyileşen risk faktörleri arasında kan basıncı (183), trombosit reaktivitesi ve tromboz (184), plazma TG konsantrasyonları (185), vasküler fonksiyon (186), kardiyak aritmiler (187), kalp atış hızı değişkenliği (187) ve inflamasyon (188) yer alır. Bu etkiler nedeniyle, çok uzun zincirli (n-3) yağ asitlerinin artan alımı, kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinin azalması ile ilişkilidir (189,190). Risk altındaki hastalara çok uzun zincirli (n-3) yağ asitlerinin eklenmesi mortaliteyi azaltmaktadır (191,192).

DHA'nın gözde ve beyinde önemli bir yapısal rolü vardır. Sonuç olarak, beyin ve göz gelişirken yaşamın erken dönemlerinde iyi bir DHA tedariğinin sağlanması, görsel ve nörolojik gelişimin optimize edilmesi açısından hayati önem taşımaktadır (193,194).

Ayrıca çok uzun zincirli (n-3) PUFA'ların, özellikle de DHA'nın yaşlanmanın nörodejeneratif hastalığını önlemede bir rolü olduğu görülmektedir (195).

2.3.1. DHA, EPA ve DEHB

N-3 PUFA'lar; beyin fonksiyonu, bilişsel fonksiyon ve duygusal kontrol ile ilişkilendirilmiştir (196). DEHB, normal gelişim gösteren çocuklarla karşılaştırıldığında, daha düşük kırmızı kan hücreleri PUFA (197) seviyelerine ve daha yüksek n-6/n-3 oranlarına (198) sahiptir; daha düşük n-3 PUFA seviyeleri ise çocuklardaki DEHB'nin şiddeti ile pozitif olarak ilişkilidir (199). Parletta ve ark. DEHB'li çocukların kanında düşük derecelerde EPA, DHA ve AA bulunduğunu, n-6/n-3 yağ asitleri oranının yüksek olduğunu ve bu değerlerin DEHB belirtileriyle ilişkili olduğunu göstermiştir (200). Parletta ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, İtalyan örnekleminde DEHB'li çocukların düşük DHA düzeylerine, n-3 indeksine sahip oldukları bulunmuştur (201). Dokuz çalışmanın yakın tarihli bir meta analizi, DEHB'li çocukların genel kan n-3 PUFA düzeylerinin, özellikle DHA olmak üzere kontrollere göre daha düşük olduğunu bulmuştur (202). Yine yakın zamanda yapılmış başka bir meta analiz çalışmasında DEHB'li çocukların kandaki DHA, EPA ve toplam n-3 PUFA düzeylerinin normal gelişim gösteren çocuklar ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğunu göstermiştir (203).

PUFA'ların beyin ve sinir sistemi üzerindeki etkileri nedeniyle, DEHB tedavisinde n-3 takviye çalışmaları bir araştırma alanı olmuştur. DEHB'li çocuklara randomize kontrollü bir çalışmada on yedi hafta boyunca EPA ve DHA verilmiştir. DEHB'si ve öğrenme güçlüğü olan çocuklarda DHA düzeyinin artmasıyla birlikte okuma ve yazmada ilerleme, karşı çıkma davranışlarında, hiperaktivite ve kaygı belirtilerinde azalma ortaya çıkmıştır (204). Benzer şekilde Gustafsson ve arkadaşları on beş hafta boyunca EPA takviyeleri verilen DEHB'li çocuklar ile yapılan randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada davranış ve karşıtlık belirtilerinde iyileşme göstermiştir (205). Widenhorn-Müller ve arkadaşları tarafından yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, DEHB'li çocuklara EPA ve DHA içeren n-3 yağ asitlerinin takviyesi on altı hafta boyunca uygulandı. DEHB'li çocukların bellek fonksiyonu iyileşmiştir, ancak diğer zihinsel ölçümler üzerinde etkisi görülmemiştir (206). Chang ve arkadaşlarının yaptığı kapsamlı bir derleme ve meta-analizde, DHA

ve EPA takviyesinin düşük n-3 yağ asidi düzeylerine sahip DEHB bireylerinde klinik belirtileri ve bilişsel fonksiyonları artırabileceğini ortaya koymuştur (207).

2.3.2. DHA, EPA ve Uyku

Yağ asitlerinin, özellikle uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA'lar) doğrudan nöronal membran yapısı üzerinde veya dolaylı olarak uykunun başlatılması ve sürdürülmesi için gerekli biyokimyasal bileşiklerin (kompleks lipidler, prostaglandinler, nörotransmiterler, amino asitler, interlökinler) dinamikleri üzerinden uyku süreçlerinde rol oynadığı öne sürülmektedir (208).

DHA, uykuyu tetikleyen bir indolamin olan melatoninin öncüsü olarak bilinen serotonin salınımını kolaylaştırabilmektedir (5,6). Preklinik çalışmalar, EPA ve DHA'nın serotonin düzenlemesinde önemli olduğunu göstermiştir ve serotonin hem uyanıklığı hem de uyku düzenlemeyi sağlayan bir nörotransmitterdir (7,8).

DHA ve EPA, melatonin üreten ve melatonin üretimini düzenleyen pineal bezi'nin zar fosfolipit bileşimini değiştirdiği bildirilmiştir (9,10) ve bu nedenle uyku üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Deney hayvanlarında n-3 PUFA'ların diyet eksikliği çalışmaları, süperkiazmatik çekirdeklerin bozulmuş işleyişi, değişmiş melatonin salınımı ve endokannabinoid sinyallemesinde bozulma dahil olmak üzere DHA'nın uyku düzenlemesini spesifik olarak etkileyebileceği bir dizi mekanizma ortaya çıkarmıştır (209-211). DHA eksikliği olan hayvanlarda, melatonin ritmi bozulmuş, sirkadiyen ritim düzensizleşmiş ve daha fazla uyku bozukluğu görülmüştür (212). Bu bulgu, temel lipidlerden yoksun total parenteral beslenme alan çocuklarda da gözlemlenmiştir (213,214).

N-3 PUFA'ların prostaglandinlerin üretimi üzerinde bilinen önemli etkileri vardır. Özellikle prostaglandin D2 ve E2 uyku/uyanıklık döngüsünü düzenleyen güçlü somnogenler olarak bilinirler. PGD2, PG'ler arasında en etkili uyku teşvikleyicisidir (215,216). PGD2 uyku etkinliği, 5-HT etkinliğinden bağımsızdır (217). GD2 seviyesi uykuda daha yüksektir (218). PGD2 sentezinin (selenyum tarafından) inhibisyonu, farelerde uyku bastırır (219). Aspirin, PGD2 seviyesini

azaltarak uyku bozukluklarına neden olur (220). Öte yandan, PGE2, farelerde güçlü bir uyanıklık etkisine sahiptir ve uykuyu baskılar (221,222). Ayrıca, PGE2, beyinde 5-HT salınımını inhibe eder (222).

362 çocuk arasında yapılan randomize bir çalışmada, başlangıçta daha düşük DHA konsantrasyonlarına sahip olanlarda daha fazla uyku bozukluğu görülmüştür. On altı haftalık DHA takviyesi, uyku aktigrafisi ölçümlerine sahip 42 çocuktan oluşan bir alt grupta daha uzun uyku (58 dakika) ve daha az uyanma (7/gece) ile sonuçlandı (223). 405 Meksikalı ergen arasında, düşük plazma DHA ile karşılaştırıldığında daha yüksek DHA seviyesi 32 dakika daha fazla uyku ile ilişkilendirildi (224). Ekvador'daki 677 yetişkin arasında yağlı balık alımı uyku kalitesi ile pozitif olarak ilişkilendirildi (225). Bu mekanizmalar doğrultusunda, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuklar arasında yapılan klinik deneyler, n-3 PUFA'ların takviyesinin uyku kalitesini iyileştirebileceğini ve uyku problemlerini azaltabileceğini buldu (226,227). Ek olarak, hamile kadınlarda yürütülen bir prospektif kohort çalışması, daha yüksek maternal plazma DHA konsantrasyonu ile yenidoğanlarda daha iyi uyku düzenleri arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (228).

2.4. Fosfatidilserin

Fosfatidilserin (PS), hücre zarlarındaki başlıca asidik fosfolipiddir ve yetişkin insan plazması ve hücre içi zarlarının toplam fosfolipid kütlesinin %2 ila %20'sini oluşturur. İnsan vücudu boyunca PS, endoplazmik retikulumun, nükleer zarfların, Golgi aygıtının, plazma zarlarının iç (sitozolik) yaprakçıklarının, dış mitokondriyal zarların ve miyelinin yapısal bir bileşenidir (229-232).

Memeli hücrelerinde PS, önceden var olan fosfatidilkolin (PC) veya fosfatidiletanolamin (PE) baş grubundaki kolin veya etanolamin'in L-serin amino asit ile değiştirildiği baz değişim reaksiyonları ile sentezlenir. İki ayrı PS sentaz-1 (PSS1) ve -2 (PSS2), katalitik baz değişim faaliyetlerini endoplazmik retikulumun (ER) mitokondri ilişkili membran (MAM) bölgesinde gerçekleştirir. PSS2 spesifik olarak ''PE --> PS'' reaksiyonunu katalize ederken, PSS1 ''PC -->PS'' ve ''PE-->PS'' reaksiyonlarını katalize eder (233).

Fosfatidilserin hücre zarının iç tabakasında bulunur, çeşitli düzenleyici ve yapısal işlevlere sahiptir. Enzimlerin, iyon kanallarının, reseptörlerin ve sinyalleme moleküllerinin aktivitesini düzenler ve zar akışkanlığının yönetiminde görev almaktadır (234, 235). Fosfatidilserinin hücre içi ortamın, nörotransmisyonun, lokusların salınmasının ve hücreler arasındaki iletişimin korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca hücre büyümesinin ayarlanmasında hücre zarının önemli bir bileşenidir (236). Hücre zarına bağlı enzimlerin aktivasyonu gibi çeşitli metabolik süreçlerde önemli bir rol oynar ve nöronal sinyalleşmede görev alır (237). Sinaptik bağlantı parçalarını kolaylaştıran fosfatidilserin, özellikle dopamin iletimini geliştirir (236). Dopamin, serotonin, asetilkolin ve norepinefrin gibi birçok nörotransmitter sistemini etkileyen önemli bir fosfolipittir (235). İnsanlarda serebral kortekstekı fosfolipitlerin %13-15'ini oluşturmaktadır (237). İnsanlarda verimli bir şekilde emilen fosfatidilserin, emildikten sonra kan-beyin bariyerini geçerek, beynin beslenmesini sağlar (238).

Yapılan araştırmalar sonucunda fosfatidilserinin dikkat, konsantrasyon ve tanıma gibi bilişsel işlevler üzerinde olumlu bir etkisi olduğu görülmektedir (239). Ekzojen fosfatidilserin takviyesi, fiziksel egzersiz ve zihinsel performansta faydalar göstermiştir; özellikle yaşlılarda uzun süreli hafıza ve tanıma dahil olmak üzere beyin fonksiyonlarını iyileştirdiği bilinmektedir (240). Giderek artan çalışmalar, fosfatidilserin takviyesinin yaşlanma, Alzheimer veya Parkinson hastalığının neden olduğu bilişsel bozuklukları önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir (241). Yapılan bir çalışmada, bilişsel fonksiyonun hafif derecelerde düştüğü yaşlı bireyler, günlük 300 mg oral PS takviyesi (günde üç kez 100 mg) ile 60 gün boyunca yanıt vermiş ve sözlü öğrenme, sözlü hatırlama, sözlü akıcılık, görsel öğrenme, dikkat, iletişim becerileri, inisiyatif, sosyalleşme ve öz-yeterlilik testlerinde önemli ölçüde gelişme göstermişlerdir (242,243). Benzer sonuçlar, aynı düzeyde günlük takviyeyi 90 gün boyunca alan benzer bireylerde de elde edilmiş; ayrıca isimleri hatırlama ve yüzleri tanıma yetenekleri de iyileşmiştir (244).

Kronik depresyon belirtileri gösteren hastalar ayrıca PS takviyelerine (günde üç kez 100 mg, 1-6 ay boyunca) yanıt vermişlerdir; bu yanıt, apatinin

azalması, geri çekilmenin azalması, uyku bozukluklarının azalması ve başkalarına olan motivasyonun ve ilginin artması şeklinde kendini göstermiştir (245-247). Bu olumlu etkiler, artmış hafıza performansı (247), artmış asetilkolin aktivitesini gösteren EEG alfa ritmi artışları (248) ve artmış beyin glukoz kullanımını gösteren PET bulguları (249,250) ile birlikte görülmüştür.

2.4.2. Fosfatidilserin ve DEHB

Yaşları 6-12 arasında değişen 15 DEHB'li çocuk üzerinde yapılan bir pilot çalışma, iki ay boyunca günde 200 mg soya türevi fosfatidilserin uygulamasının DEHB semptomlarını önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermektedir (251). Ancak bu çalışma kontrol grubu olmayan bir pilot çalışma olarak tasarlanmıştır. Son çalışmalar, DEHB'li çocuklarda 300 mg eikosapentaenoik ve dokosaheksaenoik asitle zenginleştirilmiş PS takviyesinin görsel sürekli dikkat performansını iyileştirdiğini göstermektedir (252). Bu müdahale aynı zamanda özellikle hiperaktif/dürtüsel davranışları daha belirgin olan bir çocuk alt grubunda hiperaktiviteyi iyileştirmiş ve ebeveynler üzerindeki duygusal etkiyi azaltmıştır (253). 2014 yılında yayınlanan bir başka çalışmada DEHB tanısı konan çocuklarda fosfatidilserin plasebo ile karşılaştırıldı. İki ay sonra tedavi grubunda kısa süreli işitsel hafızada ve DEHB semptomlarında önemli iyileşme görüldü (254).

2.4.2. Fosfatidilserin ve Uyku

Fosfatidilserin reseptörlerin, enzimlerin, iyon kanallarının ve sinyal moleküllerinin aktivitesini modüle eder ve membran akışkanlığının yönetilmesinde rol oynar (255). PS, asetilkolin, dopamin, serotonin ve norepinefrin gibi sayısız nörotransmitter sistemini faydalı bir şekilde etkileyen en önemli beyin besinlerinden biri olarak kabul edilir. PS'nin, fiziksel bir stres etkeni ile karşı karşıya kaldığında hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin stres kaynaklı aktivasyonunu önlediği gösterilmiştir (12). Fosfatidilserin, omega-3 PUFA'lar ile birlikte 12 hafta boyunca günde 3 kez verilmesi ile, kortizol bazal konsantrasyonlarını azalttığı ve tükürük kortizolünün sirkadiyen ritmini düzenlediği, majör depresyonlu yaşlı deneklerde semptomları azalttığı

gösterilmiştir (13). Bu nedenle, fosfatidilserin tek başına veya ω-3 PUFA'lar ile kombinasyon halinde, uyku kalitesini olumlu yönde düzenleyerek beyin fonksiyonlarını koruyabilir veya artırabilir (14).

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. Örneklem

Hasta grubu, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran, DSM-5'e göre DEHB tanısı alan, psikiyatrik ek tanısı ve kronik rahatsızlığı olmadığı saptanan 7-13 yaş arası 50 hasta ile oluşturulmuştur. Daha sonra hasta grubunun ailelerine ‘‘Çocuklar için Uyku Bozukluğu Ölçeği (ÇUBÖ)’’ uygulanmış olup 39 kesme puanı üzerinde olan 25 hasta ‘‘Uyku bozukluğu olan DEHB tanılı çocuklar’’, 39 kesme puanın altında olan 25 hasta ‘‘Uyku bozukluğu olmayan DEHB tanılı çocuklar’’ olarak iki gruba ayrılmıştır.

Kontrol grubu, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine danışmanlık almak için başvurmuş, herhangi bir ruhsal ve kronik rahatsızlığı olmayan 7-13 yaş arası 30 sağlıklı çocuk ile oluşturulmuştur.

3.1.1. Hasta grubunun dahil edilme kriterleri:

1. 7-13 yaş aralığında olmak (7 ve 13 yaş dahil)
2. DSM-5'e göre DEHB tanısı almış olmak
3. Klinik açıdan normal zihinsel kapasiteye (entelektüel yetiye) sahip olmak
4. Okur yazar olmak

3.1.2. Hasta grubunun dışlanma kriterleri:

1. Ruhsal ve tıbbi ek tanıya sahip olmak
2. İlaç kullanıyor olmak
3. Son 6 ayda omega-3 ve/veya fosfatidilserin kullanıyor olmak

3.1.3.Kontrol grubunun dahil edilme kriterler:

1. 7-13 yaş aralığında olmak (7 ve 13 yaş dahil)
2. Fiziksel ve ruhsal açıdan sağlıklı olmak
3. Klinik olarak normal zihinsel kapasiteye (entelektüel yetiye) sahip olmak
4. Okur yazar olmak

3.1.4. Kontrol grubunun dışlanma kriterleri:

1. Herhangi bir rahatsızlığa sahip olmak
2. İlaç kullanıyor olmak
3. Son 6 ayda omega-3 ve/veya fosfatidilserin kullanıyor olmak

3.2. Yöntem

Hasta grubu, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran, DSM-5'e göre DEHB tanısı alan, Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Versiyonu (ÇDŞG-ŞY-T) kullanılarak yapılan görüşmede psikiyatrik ek tanısı olmadığı saptanan 7-13 yaş arası 50 hasta ile oluşturulmuştur. Daha sonra hasta grubunun ailelerine ‘‘Çocuklar için Uyku Bozukluğu Ölçeği (ÇUBÖ)’’ uygulanmış olup 39 kesme puanı üzerinde olan 25 hasta ‘‘Uyku bozukluğu olan DEHB tanılı çocuklar’’, 39 kesme puanın altında olan 25 hasta ‘‘Uyku bozukluğu olmayan DEHB tanılı çocuklar’’ olarak iki gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine danışmanlık alma amacıyla başvurmuş, ruhsal bozukluğu olmadığı Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Versiyonu (ÇDŞG-ŞY-T) uygulanarak tespit edilmiş, kronik bir rahatsızlığı olmayan, uyku ölçeği puanı 39 altında olan, yaş cinsiyet açısından hasta grubuna eşitlenmiş 7-13 yaş arası 30 sağlıklı çocuk ile oluşturulmuştur. Çalışmaya toplamda 80 kişi dahil edilmiş olup, tüm gönüllülere çalışmanın amacı, yöntemi ve yapılacak işlemler anlatılarak sözlü ve yazılı onamları alınmıştır.

Her üç gruptaki çocuklara doldurmaları için 3 adet, ailelerin doldurmaları için 2 adet, öğretmenlerin doldurmaları için 1 adet anket formu verilmiştir. Çocuklara verilen formlar ‘‘Sosyodemografik Veri Formu’’, ‘‘Çocuklar İçin Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ)’’, ‘‘Çocuk Depresyon Ölçeği (CDI)’’dir. Aileler için verilen formlar ‘‘Turgay DSM-IV Yıkıcı Davranış Bozuklukları Değerlendirme Ölçeği’’, ‘‘Çocuklar için Uyku Bozukluğu Ölçeği (ÇUBÖ)’’dir.

Öğretmenlere verilen form ise ‘‘Turgay DSM-IV Yıkıcı Davranış Bozuklukları Değerlendirme Ölçeği’’dir.

Psikometrik değerlendirmenin yapıldığı gün DEHB ve kontrol grubunu oluşturan olgulardan yaklaşık 5 ml venöz kan alınmış, santrifüj edilmiş ve serum/plazma örnekleri ayrılmıştır. Örnekler analiz gününe kadar -80Cº de depolanmıştır. Tüm örnekler toplandıktan sonra ELISA yöntemi ile DHA, EPA, Fosfatidilserin düzeyleri Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında incelenmiştir.

3.3. Veri Toplama Araçları

3.3.1. Sosyo-demografik Veri Formu

Araştırmacı tarafından çalışma için hazırlanmış olup, form çalışmaya katılan çocuk/ergen tarafından doldurulmuştur. Bu formda yaş, cinsiyet, sınıf, ders başarı durumu, yaşadığı yer, kardeşlerinin sayısı, anne ile babanın eğitim durumları ve meslekleri, gelir durumu, kendisine ait odasının olup olmadığı, toplam uyku süresi, uykuya dalma süresi, gündüz uyuma alışkanlığı, sigara kullanımı, spor alışkanlıkları, teknolojik alet kullanımı ve süresi sorgulanmıştır.

3.3.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (CDŞG-ŞY-T)

Yarı yapılandırılmış olan bu form Kaufman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, 2004 yılında Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmış, DSM-5’e göre güncellenmesi ise Ünal ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (256-258). Bu form çocuk ve ergenlerde şimdiki ve geçmişteki psikiyatrik bozuklukları saptamak için kullanılabilen bir görüşme çizelgesidir. Üç kısımdan meydana gelen formun ilk bölümü demografik bilgilerin, genel sağlık durumun, şimdiki mevcut yakınmaların, geçmiş psikiyatrik başvuru ve tedavilerin, okul durumunun, aile ve arkadaş ilişkilerinin sorgulandığı ‘‘yapılandırılmamış başlangıç görüşmesi’’dir. İkinci bölüm 200 civarında spesifik belirti ve davranışın sorgulandığı "tanı amaçlı

tarama görüşmesi"dir. Bu kısımda pozitif belirtiler saptanırsa, sorun olan tanı kategorisinde ek puanlama yapılarak tanının doğrulanması amaçlanmaktadır. Üçüncü bölüm ise şimdiki işlevselliği saptamaya yarayan "çocuklar için genel değerlendirme ölçeği"dir.

3.3.3. Çocuklar için Uyku Bozuklukları Ölçeği (ÇUBÖ)

6-16 yaş arası çocuk ve ergenlerdeki uyku sorunlarını ve spesifik uyku bozukluklarını değerlendirmek amacıyla Bruni ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (259). Ebeveynlerin geri bildirimine dayalı olan bu ölçek 26 maddeden oluşmaktadır. Her bir madde Likert-tipi derecelendirme ile 1 ila 5 puan arasında değer almaktadır. İlk iki soruda sırasıyla bir gecedeki toplam uyku süresi ile uykuya dalma süresi sorgulanmaktadır. Üçüncü soru ve sonrasında maddede belirtilen davranışın sıklığına göre (1: hiçbir zaman, 5: her zaman) puanlama yapılmaktadır. Ölçekten elde edilen toplam skor 26 ila 130 arasında değişim göstermektedir. Bruni ve arkadaşları ölçeğin kesme değerini 39 olarak önermiştir. Çocuklar için Uyku Bozukluğu Ölçeği, 6 alt ölçekten oluşmaktadır. Ölçekte çocuk ve gençlerde en sık gözlenen uyku bozuklukları tanımlanmıştır. Alt ölçek kategorilerinde uykuda solunum bozuklukları (USB), uykuyu başlatma ve sürdürme bozuklukları (UBSB), uyku uyanıklık geçişi bozuklukları (UUGB), uykudan uyanma bozuklukları (UUB), uykuda aşırı terleme (UAT) ve aşırı uykululuk bozuklukları (AUB) bulunmaktadır.

3.3.4. Çocuklar için Depresyon Ölçeği (CDI)

1981 yılında Kovacs tarafından geliştirilen, Türkiye'de geçerlik güvenirlik çalışması 1991 yılında Öy tarafından yapılan çocuklardaki depresyon düzeyini saptamak amacıyla geliştirilmiş bir ölçektir (260,261). Çocuklar için depresyon ölçeği 6–17 yaş arasındaki çocuklara uygulanabilmektedir ve çocuğa okunarak veya çocuğun kendisi tarafından okunarak doldurulur. Çocuğun son iki hafta içindeki durumunu değerlendirip üç seçenek arasından kendisine en uygun cümleyi seçerek işaretlemesi istenir. Toplam 27 maddeden oluşan ölçek, her madde belirtinin şiddetine göre ‘‘0, 1 veya 2’’ puan alır. 0 semptomun

olmadığını, 1 hafif semptomları, 2 belirgin semptomu göstermektedir. Ölçekten alınabilecek maksimum puan 54'tür. Kesim puanı ise 19 olarak önerilmektedir. On dokuz puan ve üzeri alanlar depresif bozukluk varlığı açısından değerlendirilmelidir.

3.3. 5. Çocuklar için Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ)

Çocukluk çağı anksiyete bozukluklarını tarama amacıyla 1999 yılında Birmaher ve arkadaşları (262) tarafından geliştirilmiştir. 2004 yılında Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Çakmakçı ve arkadaşları (263) tarafından yapılmıştır. Ölçeğin hem ebeveyn hem de çocuk formu bulunmaktadır. Toplam 41 maddeden oluşan ÇATÖ'de 25 ve üzeri puanın kaygı bozukluğu için uyarı niteliği taşıdığı kabul edilmektedir. Ölçek içinde ayrıca Panik Bozukluk (PB)/Somatik Bozukluk (SB), yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), ayrılık anksiyetesi bozukluğu, sosyal fobi ve okul korkusu alt ölçekleri bulunmaktadır (264).

3.3.6. Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (Turgay DEHB ölçeği)

1995 yılında Atilla Turgay tarafından geliştirilen, 2001 yılında Ercan ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlik ve güvenirliği gösterilen bu ölçek DSM-IV kriterlerinin soru haline getirilmesi şeklinde oluşturulan DEHB, KOKGB ve davranım bozukluğunu değerlendiren bir ölçektir (265,266). Ölçek; dikkat problemlerine yönelik 9, hiperaktivite/dürtüselliğe yönelik 9 karşı olma karşıt gelme bulgularına yönelik 8 ve davranım problemlerine yönelik 15 madde olmak üzere toplamda 41 maddeden oluşmaktadır. Ölçekte maddeler 0-3 arası puanlanmaktadır (0 yok, 1 biraz, 2 fazla ve 3 çok fazla) ve 2 ya da 3 puan o bulgunun varlığı için anlamlı kabul edilmektedir. Ölçek dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı olduğu düşünülen çocuk ve ergenlerin bakım vereni ya da öğretmenleri tarafından doldurulmaktadır.

3.4. Etik

Araştırma uygulanmasına başlanmadan önce Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurul Başkanlığı tarafından 02.11.2022 tarih ve 20.478.486/1576 sayılı karar ile onaylanmıştır. Araştırmaya katılmaya gönüllü olan hastalara, anne ile babalarına ölçekler uygulanmadan ve kan alınmadan önce araştırma hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgi verilmiş olup sonrasında hem çocuktan hem anne ve babalarından yazılı onamları alınmıştır.

Çalışmada kullanılan DHA, EPA, Fosfatidilserin kitleri için maddi destek Manisa Celal Bayar Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırmaları Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2022-159 no.lu proje kapsamında sağlanmıştır.

3.5. Biyokimyasal Analiz

Hastalardan kanlar 12 saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri alınmıştır. Kan örnekleri 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve -80ºC'de analiz edilinceye kadar saklanmıştır. Serum örneklerinde EPA, PS**,** DHEA konsantrasyonları Enzim Linked Immunoassay (ELİSA) yöntemiyle analiz edilmiştir. ELİSA yıkama işlemleri otomatik yıkama cihazıyla (BioTek ELx50 BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) yapılmış, absorbans okumaları ELISA okuyucusunda (BioTekEpoch,BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) gerçekleştirilmiştir.

Serum DHEA düzeyleri Human Docosahexaenoic Acid (DHEA) ELİSA Kit (MyBioSource, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kit hassasiyeti 1 ng/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 10-250 ng/ml'dir. Kitin intra-assay precision CV değeri <%10, inter-assay precision CV değeri <%12 hesaplanmıştır.

Serum EPA düzeyleri Human Eicosapentaenoic acid (EPA) ELİSA Kit (MyBioSource, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kit hassasiyeti 2.42 ng/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 5-1800 ng/ml'dir.

Kitin intra-assay precision CV değerleri <10%, inter-assay precision CV değerleri <12% hesaplanmıştır.

Serum fosfatidilserin düzeyleri Human Phosphatidylserine (PS) ELİSA Kit (Sunred, Çin) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kit hassasiyeti 1.025 ng/mL'dir.Kitin ölçüm aralığı 2-320 ng/ml'dir. Kitin intra-assay precision CV değerleri <12%, inter-assay precision CV değerleri <10% hesaplanmıştır.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi için SPSS 23.0 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı bulgular ortalama, standart sapma, aralık ve yüzde dağılımlarla değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare ve Fisher'ın keskinlik testi, ikili sürekli karşılaştırılmalarda parametrik varsayımların karşılandığı durumlarda ''Student's t testi'', karşılanmadığı durumlarda ''Mann Whitney U testi'', 3 ve üzeri kategorik verilerle sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik varsayımların karşılandığı durumlarda ''Tek Yönlü Varyans Analizi (Oneway Anova)'', karşılanmadığı durumlarda ''Kruskall Wallis Varyans Analizi testi'' kullanılmıştır. İki sürekli değişken arasındaki ilişkinin gücünün ve birbirleriyle olan ilişkilerinin ölçümü için ''Pearson Korelasyon testi'' kullanılmıştır. Çözümleyici analizlerde tip 1 hata 0.05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özelliklerine İlişkin Bulgular

4.1.1. Örneklemin Değerlendirilmesi

Araştırmaya DEHB tanısı konmuş uyku problemi olan 25 (%31,25) hasta, DEHB tanısı konmuş uyku problemi olmayan 25 (%31,25) hasta ve psikiyatrik rahatsızlığı olmayan 30 (%62,5) sağlıklı kontrol dahil edildi.

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun gruplara göre dağılımı

Grup İsmi	Olgu Sayısı (n=80)	Yüzde (%)
Uyku Problemi Olan DEHB	25	%31,25
Uyku Problemi Olmayan DEHB	25	%31,25
Kontrol	30	%62,5

4.1.2. Yaş Dağılımının Değerlendirilmesi

Çalışmamıza 7-13 yaş aralığında toplam 80 hasta dahil edilmiştir. Uyku problemi olan DEHB grubunda yaş ortalaması 9,28 ± 1,96 yıl, uyku problemi olmayan DEHB grubunda yaş ortalaması 9,48 ± 2,12 yıl, kontrol grubunda ise 9,23 ± 1,99 yıl olarak saptanmış olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,89).

Tablo 4. Grupların yaşa göre dağılımı

	Uyku Problemli DEHB (n)	Uyku Problemi Olmayan DEHB (n)	Kontrol	P*
Yaş ± SS	9,28 ± 1,96	9,48 ± 2,12	9,23 ± 1,99	0,89

***One way ANOVA**

4.1.3. Cinsiyet Dağılımı

Çalışmamızın hasta grubundaki uyku problemi olan DEHB grubunun 9'u (%36) kız, 16'sı (%64) erkek, uyku problemi olmayan DEHB grubunun 6'sı (%24) kız, 19'u (%76) erkek, kontrol grubunun ise 16'sı (%53,3) kız, 14'ü ise (%46,7) erkek olarak saptanmış olup cinsiyet açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,80).

Tablo 5. Gruplarının cinsiyet açısından karşılaştırılması

Cinsiyet	Uyku Problemli DEHB (n)	Uyku Problemi Olmayan DEHB (n)	Kontrol	P*
Kız	9 (%36)	6 (%24)	16 (%53,3)	0,80
Erkek	16 (%64)	19 (%76)	14 (%46,7)	

***Ki Kare**

Çalışmamızda hasta grubundaki DEHB'li çocuk ve ergenlerin 15'i (%30) kız, 35'i (%53,3) erkek, kontrol grubunun 16'sı (%53,3) kız, 14'ü (%46,7) erkek olarak saptanmış olup cinsiyet dağılımına bakıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,38).

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet açısından karşılaştırılması

Cinsiyet	DEHB (n)	Kontrol (n)	P*
Kız	15 (%30)	16 (%53,3)	0,38
Erkek	35 (%70)	14 (%46,7)	

***Ki Kare**

4.1.4. Yaşanılan Yer

Uyku problemi olan DEHB, uyku problemi olmayan DEHB ve kontrol grubu yaşanılan yer açısından kıyaslandığında uyku problemi olan DEHB'lilerin 6'sının (%24) köyde, 12'sinin (%48) ilçede, 7'sinin (%28) şehirde yaşadığı,

uyku problemi olmayan DEHB'lilerin 3'ünün (%12) köyde, 16'sının (%64) ilçede, 6'sının (%24) şehirde yaşadığı, kontrol grubunun 5'inin (%16,7) köyde, 14'ünün (%46,7) ilçede, 9'unun (%40,9) şehirde, 2'sinin (%6,7) büyükşehirde yaşadığı bulunmuş olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,48).

Tablo 7. Grupların yaşanılan yer açısından karşılaştırılması

Yaşanılan Yer	**Uyku Problemli DEHB**	**Uyku Problemi Olmayan DEHB**	**Kontrol**	**P***
Köy	6 (%24)	3 (%12)	5 (%16,7)	
İlçe	12 (%48)	16 (%64)	14 (%46,7)	0,48
Şehir	7 (%28)	6 (%24)	9 (%40,9)	
Büyükşehir	0 (%0)	0 (%0)	2 (%6,7)	

***Ki Kare**

Hasta grubu ile kontrol grubu yaşanılan yer açısından kıyaslandığında DEHB grubunun 9'unun (%18) köyde, 28'inin (%56) ilçede, 13'ünün (%26) şehirde yaşadığı, kontrol grubunun 5'inin (%16,7) köyde, 14'ünün (%46,7) ilçede, 9'unun (%40,9) şehirde, 2'sinin (%6,7) büyükşehirde yaşadığı bulunmuş olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,28)

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının yaşanılan yer açısından karşılaştırılması

Yaşanılan Yer	**DEHB**	**Kontrol**	**P***
Köy	9 (%18)	5 (%16,7)	
İlçe	28 (%56)	14 (46,7)	0,28
Şehir	13 (%26)	9 (%30)	

Büyükşehir	0 (%0)	2 (%6,6)	

***Ki Kare**

4.1.5. Gelir Düzeyi

Uyku problemi olan DEHB'li grubun 6'sının (%24) ortanın altı gelir düzeyine sahip olduğu, 17'sinin (%68) orta düzeyde, 2'sinin (%8) ortanın üstü gelir düzeyine sahip olduğu, uyku problemi olmayan DEHB'lilerin 5'inin (%20) ortanın altı, 14'ünün (%56) orta, 6'sının (%24) ortanın üstü, kontrol grubunun 6'sının (%20) ortanın altı, 14'ünün (%43,3) orta, 10'unun (%33,3) ortanın üstü gelir düzeyine sahip olduğu saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,29).

Tablo 9. Grupların gelir düzeyi açısından karşılaştırılması

Gelir Düzeyi	**Uyku Problemi Olan DEHB**	**Uyku Problemi Olmayan DEHB**	**Kontrol**	**P**
Ortanın Altı	6 (%24)	5 (%20)	6 (%20)	
Orta	17 (%68)	14 (%56)	14 (%43,3)	0,29
Ortanın Üstü	2 (%8)	6 (%24)	10 (%33,3)	

***Ki kare**

Hasta grubu ile kontrol grubu gelir durumu açısından kıyaslandığında DEHB'li grubun 11'inin (%22) ortanın altı gelir düzeyine sahip olduğu, 31'inin (%62) orta düzeyde, 8'inin (%16) ortanın üstü gelir düzeyine sahip olduğu, kontrol grubunun 6'sının (%20), 13'ünün (%43,3) orta ve 11'inin (%36,6) ortanın üstü gelir düzeyine sahip olduğu saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,14).

Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının gelir düzeyi açısından karşılaştırılması

Gelir Düzeyi	DEHB	Kontrol	P
Ortanın Altı	11 (%22)	6 (%20)	
Orta	31 (%62)	13 (%43,3)	0,14
Ortanın Üstü	8 (%16)	11 (%36,6)	

4.1.6. Ebeveynlerin Eğitim Düzeyi

4.1.6.1. Anne Eğitim Düzeyi

Uyku Problemi olan DEHB grubundaki çocuk ve gençlerin annelerinin; 15'i (%60) ilkokul mezunu iken, 3'ü (%12) ortaokul mezunu, 5'i (%20) lise mezunu, 2'si yükseköğretim ya da üzeri eğitim düzeyindedir. Uyku problemi olmayan DEHB grubundaki çocuk ve gençlerin annelerinin; 11'i (%44) ilkokul mezunu iken, 3'ü (%12) ortaokul mezunu, 7'si (%28) lise mezunu, 4'ü (%16) yüksek öğretim ve üstü eğitim düzeyindedir. Kontrol grubundaki çocuk ve gençlerin 6'sı (%20) ilkokul mezunu iken, 6'sı (%20) ortaokul mezunu, 12'si (%40) lise mezunu, 6'sı (%20) yükseköğretim ve üzeri eğitim düzeyindedir. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (p=0,14)

Tablo 11. Grupların anne eğitim düzeyi açısından karşılaştırılması

Anne Eğitim Düzeyi	Uyku Problemi Olan DEHB	Uyku Problemi Olmayan DEHB	Kontrol	P*
İlkokul Mezunu	15 (%60)	11 (%44)	6 (%20)	
Ortaokul Mezunu	3 (%12)	3 (%12)	6 (%20)	0,14
Lise Mezunu	5 (%20)	7 (%28)	12 (%40)	

Yüksek Öğretim ve Üstü	2 (%8)	4 (%16)	6 (%20)	

***Ki Kare**

DEHB'li hasta grubunun annelerinin; 26'sı (%52) ilkokul mezunu, 6'sının (%12) ortaokul mezunu, 12'sinin (%24) lise mezunu, 6'sının (%12) yükseköğretim ve üzeri eğitim düzeyinde olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunun 6'sı (%20) ilkokul mezunu, 6'sının (%20) ortaokul mezunu, 12'si (%40) lise mezunu, 6'sının (%20) yükseköğretim ve üzeri eğitim düzeyinde olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,04).

Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarının anne eğitim düzeyi açısından karşılaştırılması

Anne Eğitim Düzeyi	**DEHB**	**Kontrol**	**P***
İlkokul Mezunu	26 (%52)	6 (%20)	
Ortaokul Mezunu	6 (%12)	6 (%20)	
Lise Mezunu	12 (%24)	12 (%40)	0,04
Yükseköğretim ve Üzeri	6 (%12)	6 (%20)	

***Ki Kare**

4.1.6.2. Baba Eğitim Düzeyi

Uyku Problemi olan DEHB grubundaki çocuk ve gençlerin babalarının; 17'si (%68) ilkokul mezunu iken, 2'si (%8) ortaokul mezunu, 4'ü (%16) lise mezunu, 2'si yükseköğretim ya da üzeri eğitim düzeyindedir. Uyku problemi olmayan DEHB grubundaki çocuk ve gençlerin babalarının; 8'i (%32) ilkokul mezunu iken, 5'i (%20) ortaokul mezunu, 8'i (%32) lise mezunu, 4'ü (%16) yüksek öğretim ve üstü eğitim düzeyindedir. Kontrol grubundaki çocuk ve gençlerin

babalarının 2'si (%6,7) ilkokul mezunu iken, 8'i (%26,7) ortaokul mezunu, 10'u (%33,3) lise mezunu, 10'u (%33,3) yükseköğretim ve üzeri eğitim düzeyindedir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,001).

Tablo 13. Grupların baba eğitim düzeyi açısından karşılaştırılması

Baba Eğitim Düzeyi	**Uyku Problemi Olan DEHB**	**Uyku Problemi Olmayan DEHB**	**Kontrol**	**P***
İlkokul Mezunu	17 (%68)	8 (%32)	2 (%6,7)	p<0,001
Ortaokul Mezunu	2 (%8)	5 (%20)	8 (%26,7)	
Lise Mezunu	4 (%16)	8 (%32)	10 (%33,3)	
Yüksek Öğretim ve Üstü	2 (%8)	4 (%16)	10 (%23,3)	

***Ki Kare**

DEHB'li hasta grubunun babalarının; 25'i (%50) ilkokul mezunu, 7'si (%14) ortaokul mezunu, 12'sinin (%24) lise mezunu, 6'sının (%12) yükseköğretim ve üzeri eğitim düzeyinde olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunun babalarının; 2'si (%6,7) ilkokul mezunu, 8'i (%26,7) ortaokul mezunu, 10'u (%33,3) lise mezunu, 10'u (%33,3) yükseköğretim ve üzeri eğitim düzeyinde olduğu saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,001).

Tablo 14. Hasta ve kontrol gruplarının baba eğitim düzeyi açısından karşılaştırılması

Baba Eğitim Düzeyi	DEHB	Kontrol	P*
İlkokul Mezunu	25 (%50)	2 (%6,7)	p<0,001
Ortaokul Mezunu	7 (%14)	8 (%26,7)	
Lise Mezunu	12 (%24)	10 (%33,3)	
Yükseköğretim ve Üzeri	6 (%12)	10 (%33,3)	

***Ki Kare**

4.1.7. Anne ve Babaların Meslek Gruplarının Dağılımının Değerlendirilmesi

Uyku Problemi olan DEHB grubu, uyku problemi olmayan DEHB grubu ve sağlıklı kontrol grubunun anne meslekleri ve baba meslekleri arasında kıyaslama yapıldığında gruplar arasında anne meslekleri (p=0,21) ve baba meslekleri arasında (p=0,35) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 15. Grupların anne mesleği açısından karşılaştırılması

Anne Mesleği	Uyku Problemi Olan DEHB	Uyku Problemi Olmayan DEHB	Kontrol	P*
Ev hanımı	22 (%88)	16 (%64)	19 (%63,3)	0,21
Memur	3 (%12)	2 (%8)	4 (%13,3)	
İşçi	0 (%0)	4 (%16)	4 (%13,3)	
Diğer	0 (%0)	3 (%12)	3 (%10)	

***Ki Kare**

Tablo 16. Grupların baba mesleği açısından karşılaştırılması

Baba Mesleği	Uyku Problemi Olan DEHB	Uyku Problemi Olmayan DEHB	Kontrol	P*
Memur	1 (%4)	3 (%12)	2 (%6,7)	
İşçi	14 (%56)	11 (%44)	18 (%60)	
Esnaf	1 (%4)	4 (%16)	3 (%10)	0,35
Serbest	8 (%32)	3 (%12)	4 (%13,3)	
Diğer	1 (%4)	4 (%16)	3 (%10)	

***Ki Kare**

DEHB'li hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun anne meslekleri ve baba meslekleri arasında kıyaslama yapıldığında gruplar arasında anne meslekleri (p=0,67) ve baba meslekleri arasında (p=0,88) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 17. Hasta ve kontrol gruplarının anne mesleği açısından karşılaştırılması

Anne Mesleği	DEHB	Kontrol	P*
Ev hanımı	38 (%76)	19 (%63,3)	
Memur	5 (%10)	4 (%13,3)	0,67
İşçi	4 (%8)	4 (%13,3)	
Diğer	3 (%6)	3 (%10)	

***Ki Kare**

Tablo 18. Hasta ve kontrol gruplarının baba mesleği açısından karşılaştırılması

Baba Mesleği	DEHB	Kontrol	P*
Memur	4 (%8)	2 (%6,7)	0,35
İşçi	25 (%50)	18 (%60)	
Esnaf	5 (%10)	3 (%10)	
Serbest	11 (%22)	4 (%13,3)	
Diğer	5 (%10)	3 (%10)	

***Ki Kare**

4.1.8. Teknolojik Cihaz Kullanma ve Teknolojik Cihaz Kullanmaya Başlama Yaşı

Teknolojik cihaz (telefon, tablet, bilgisayar, televizyon) kullanımlarını kıyasladığımızda çalışmaya katılan her bireyin bir teknolojik cihaz kullandığı sonucuna ulaştık. Teknolojik alet kullanma yaşı açısından baktığımızda, uyku problemi olan DEHB'lilerde 5,38±1,12 yıl, uyku problemi olmayan DEHB'lilerde 5,82 ±1,71 yıl, kontrol grubunda ise 6,81 ± 0,87 yıl olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,001).

Tablo 19. Grupların teknolojik cihaz kullanmaya başlama yaşı

Teknolojik Alet Kullanma Yaşı	Uyku Problemi Olan DEHB	Uyku Problemi Olmayan DEHB	Kontrol	P*
Yaş ± SS	5,38 ± 1,12	5,82 ± 1,71	6,81 ± 0,87	p<0,001

***One Way ANOVA**

DEHB'li hasta grubunda teknolojik alet kullanma yaşı 5,6 ± 1,4 yıl, kontrol grubunda ise teknolojik alete başlama yaşı 6,8 ± 0,8 yıl olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,006).

Tablo 20. Hasta ve kontrol grubunun teknolojik cihaz kullanmaya başlama yaşı

Teknolojik Alet Kullanma Yaşı	DEHB	Kontrol	P*
Yaş ± SS	5,6 ± 1,4	6,8 ± 0,8	0,006

***T Test**

4.1.9. Günde Teknolojik Alet kullanma süresi

Uyku problemi olan DEHB'li grubun 8'i (%32) 3 saatten az teknolojik alet kullanırken, 17'si (%68) 3 saatten fazla teknolojik alet kullanmaktadır. Uyku problemi olmayan grubun 10'u (%40) 3 saatten az teknolojik alet kullanırken 15'i (%60) 3 saatten fazla teknolojik alet kullanmaktadır. Kontrol grubunun 19'u (%63,3) 3 saatten az teknolojik alet kullanırken, 11'i (%36,7) 3 saatten fazla teknolojik alet kullandığı tespit edilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,05).

Tablo 21. Grupların teknolojik alet kullanma süresi açısından karşılaştırılması

Teknolojik Alet Kullanma Süresi	Uyku Problemi Olan DEHB	Uyku Problemi olmayan DEHB	Kontrol	P
3 saaten az	8 (%32)	10 (%40)	19 (%63,3)	0,05
3 saatten fazla	17 (%68)	15 (%60)	11 (%36,7)	

***Ki Kare**

DEHB'li grubun 18'i (%36) 3 saat ve altında teknolojik alet kullanırken, 32'si (%64) 3 saatten fazla teknolojik alet kullanmaktadır. Kontrol grubunun 19'u (%63.3) 3 saatten az teknolojik alet kullanırken, 11'i (%36,7) 3 saatten fazla

teknolojik alet kullandığı tespit edilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,01).

Tablo 22. Hasta ve kontrol gruplarının teknolojik alet kullanma süresi açısından karşılaştırılması

Teknolojik Alet Kullanma Süresi	DEHB	Kontrol	P
3 saatten az	18 (%36)	19 (%63,3)	0,01
3 saatten fazla	32 (%64)	11 (%36,7)	

***Ki Kare**

4.1.10. Uykuya Dalma Süresi

Uyku problemi olmayan DEHB'li hastaların 4'ünün (%16) uykuya dalma süresi 15 dakikadan az, 16'sının (%64) 15-30 dakika, 4'ünün (%16) 30-45 dakika, 1'inin (%4) uykuya dalma süresi 45-60 dakika sürdüğü saptanmıştır. Uyku problemi olmayan DEHB'li hastaların 16'sının (%64) uykuya dalma süresi 15 dakikadan az, 8'inin (%32) 15-30 dakika, 1'inin (%4) 30-45 dakika sürdüğü saptanmıştır. Kontrol grubunun 25'inin (%83,3) uykuya dalma süresinin 15 dakikadan az olduğu, 5'inin (%16,7) 15-30 dakika olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,001).

Tablo 23. Grupların uykuya dalma süresi açısından karşılaştırılması

Uykuya Dalma Süresi	Uyku Problemi Olan DEHB	Uyku Problemi Olmayan DEHB	Kontrol	P*
15 dakikadan az	4 (%16)	16 (%64)	25 (83,3)	
15-30 dakika	16 (%64)	8 (%32)	5 (%16,7)	p<0,001
30-45 dakika	4 (%16)	1 (%4)	0 (%0)	
45-60 dakika	1 (%4)	0 (%0)	0 (%0)	

***Ki Kare**

DEHB'li hasta grubunun 20'sinin (%40) 15 dakikadan az sürede uykuya dalma süresi olduğu, 24'ünün (%48) 15-30 dakika, 5'inin (%10) 30-45 dakika, 1'inin (%2) 45-60 dakikada uykuya daldığı saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,002).

Tablo 24. Hasta ve kontrol gruplarının uykuya dalma süresi açısından karşılaştırılması

Uykuya Dalma Süresi	DEHB	Kontrol	P*
15 dakikadan az	20 (%40)	25 (83,3)	
15-30 dakika	24 (%48)	5 (%16,7)	0,002
30-45 dakika	5 (%10)	0 (%0)	
45-60 dakika	1 (%2)	0 (%0)	

***Ki Kare**

4.1.11.Toplam Uyku Saati

Uyku problemli DEHB'li grupta toplam uyku süresi; 3 (%12) hastada 9-11 saat, 11 (%44) hastada 8-9 saat, 9 (%36) hastada 7-8 saat, 2 (%8) hastada 5-7 saat olduğu görülmüştür. Uyku problemi olmayan DEHB'lilerde 13 (%52) hastada 9-11 saat, 12 (%48) hastada 8-9 saat olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda ise toplam uyku süresi 25 hastada (%83,3) 9-11 saat , 4 (%13,3) hastada 8-9 saat, 1 (%3,3) hastada ise 7-8 saat olduğu görülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,001).

Tablo 25. Grupların toplam uyku saati açısından karşılaştırılması

Toplam Uyku Süresi	Uyku Problemli DEHB	Uyku Problemi Olmayan DEHB	Kontrol	P*
9-11 saat	3 (%12)	13 (%52)	25 (%83,3)	

8-9 saat	11 (%44)	12 (%48)	4 (%13,3)	p<0,001
7-8 saat	9 (%36)	0 (%10)	1 (%3,3)	
5-7 saat	2 (%8)	0 (%0)	0 (%0)	

***Ki Kare**

DEHB'li hasta grubunda toplam uyku süresi açısından bakıldığında; 16 (%32) hastanın 9-11 saat, 23 (%46) hastanın 8-9 saat, 9 (%18) hastanın 7-8 saat, 2 (%4) hastanın 5-7 saat uyuduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda toplam uyku süresi açısından bakıldığında; 25 (%83,3) hastanın 9-11 saat, 4 (%13,3) hastanın 8-9 saat, 1 (%3,3) hastanın 7-8 saat uyuduğu saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,001).

Tablo 26. Hasta ve kontrol gruplarının toplam uyku saati açısından karşılaştırılması

Toplam Uyku Süresi	DEHB	Kontrol	P*
9-11 saat	16 (%32)	25 (%83,3)	
8-9 saat	23 (%46)	4 (%13,3)	p<0,001
7-8 saat	9 (%18)	1 (%3,3)	
5-7 saat	2 (%4)	0 (%0)	

***Ki Kare**

4.1.12. Kendine Ait Odanın Varlığı

Kendine ait odanın varlığı açısından karşılaştırıldığında uyku problemi olan DEHB'lilerin 14'ünün (%56) kendisine ait odası olduğu, 11'inin (%44) kendisine ait odası olmadığı, uyku problemi olmayan DEHB'lilerin 12'sinin (%48) kendisine ait odası olduğu, 13'ünün (%52) kendisine ait odası olmadığı, kontrol grubunun 19'unun (%63,3) kendisine ait odası olduğu, 11'inin (%36,7)

kendisine ait olmadığı saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (p= 0,52).

Tablo 27. Grupların kendine ait odanın varlığı açısından kıyaslanması

	Uyku Problemi Olan DEHB	**Uyku Problemi olmayan DEHB**	**Kontrol**	**P**
Evet	14 (%56)	12 (%48)	19 (%63,3)	0,52
Hayır	11 (%44)	13 (%52)	11 (%36,7)	

***Ki kare**

4.1.13. Spor Yapma Durumu

Spor yapma durumu kıyaslandığında; uyku problemi olan DEHB'lilerin 13'ünün (%52), uyku problemi olmayan DEHB'lilerin 6'sının (%24), kontrol grubunun 10'unun (%33,3) spor yaptığı, uyku problemi olan DEHB'lilerin 12'sinin (%48), uyku problemi olmayan DEHB'lilerin 19'unun (%76), kontrol grubunun 20'sinin (%66,7) spor yapmadığı tespit edilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,11).

Tablo 28. Grupların spor yapma durumu açısından karşılaştırılması

	Uyku Problemli DEHB	**Uyku Problemi olmayan DEHB**	**Kontrol**	**P**
Evet	13 (%52)	6 (%24)	10 (%33,3)	0,11
Hayır	12 (%48)	19 (%76)	20 (%66,7)	

***Ki Kare**

4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Klinik Özelliklerine İlişkin Bulgular

4.2.1. Gruplar Arasında Çocuklar için Depresyon Ölçeği (CDİ) Skorunun karşılaştırılması

Çalışmaya katılan tüm çocuk ve ergenlere çocuklar için depresyon ölçeği (CDİ) verildi. Ölçek toplam puan ortalamaları DEHB grubunda 13,62 ± 5,64; kontrol grubunda 4,26 ± 2,66 olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,001).

Tablo 29. Hasta ve kontrol grupları arasında çocuklar için depresyon ölçeği (CDİ) skorunun karşılaştırılması

	DEHB	**Kontrol**	
	Ort ± SS	**Ort ± SS**	**P***
Çocuklar için Depresyon Ölçeği (CDİ) Toplam Puan	13,62 ± 5,64	4,26 ± 2,66	p<0,001

***T Test**

Ölçek toplam puan ortalamaları Uyku problemi olan DEHB grubunda 14,50 ± 5,53, Uyku problemi olmayan DEHB grubunda 12,68 ± 5,71 olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,34).

Tablo 30. Hasta grubu arasında çocuklar için depresyon ölçeği (CDİ) skorunun karşılaştırılması

	Uyku Problemi Olan DEHB	**Uyku Problemi Olmayan DEHB**	
	Ort ± SS	**Ort ± SS**	**P***
Çocuklar için Depresyon Ölçeği (CDİ) Toplam Puan	14,50 ± 5,53	12,68 ± 5,71	0,34

***T Test**

4.2.2. Gruplar Arasında Çocuklar için Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ) Skorunun Karşılaştırılması

Çalışmaya katılan tüm çocuk ve ergenlere çocuklar için anksiyete tarama ölçeği (ÇATÖ) verilmiştir. Ölçeğin toplam puan ortalamaları DEHB'lilerde 26,10 ± 9,48, sağlıklı kontrol grubunda 12,3 ± 5,74 olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001).

ÇATÖ alt ölçek puanlarına bakıldığında; ÇATÖ-Somatik Bozukluk/Panik Bozukluk alt ölçeğinde DEHB'lilerde 8,10 ± 3,73, kontrol grubunda 4,66 ± 2,48 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001). ÇATÖ-Yaygın Anksiyete Bozukluğu alt ölçeğinde DEHB'lilerde 5,74 ± 2,96, kontrol grubunda 2,93 ± 2,62 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001). ÇATÖ- Ayrılık anksiyetesi alt ölçeğinde DEHB'lilerde 6,06 ± 3,42, kontrol grubunda 1,63 ± 1,44 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001). ÇATÖ-Sosyal Anksiyete alt ölçeğinde DEHB'lilerde 4,52 ± 2,92, kontrol grubunda 1,63 ± 1,44 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001). ÇATÖ- Okul Fobisi alt ölçeğinde DEHB'lilerde 2,10 ± 1,26, kontrol grubunda 0,96 ± 0,92 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001).

Tablo 31. Hasta ve kontrol grubu arasında Çocuklar için Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ) Skorunun Karşılaştırılması

	DEHB	**Kontrol**	
	Ort ± SS	**Ort ± SS**	**P***
Çocuklar İçin Anksiyete Tarama Ölçeği Toplam Puan	26,10 ± 9,48	12,3 ± 5,74	p<0,001
ÇATÖ/Somatik-Panik Bozukluk Alt Ölçeği	8,10 ± 3,73	4,66 ± 2,48	p<0,001

ÇATÖ/Yaygın Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği	5,74 ± 2,96	2,93 ± 2,62	p<0,001
ÇATÖ/Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu Alt Ölçeği	6,06 ± 3,42	2,30 ± 1,51	p<0,001
ÇATÖ/ Sosyal Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği	4,52 ± 2,92	1,63 ± 1,44	p<0,001
ÇATÖ/ Okul Fobisi Alt Ölçeği	2,10 ± 1,26	0,96 ± 0,92	p<0,001

***T Test**

Ölçeğin toplam puan ortalamaları uyku problemi olan DEHB'lilerde 27,92 ± 19,95, uyku problemi olmayan DEHB'lilerde 24,28 ± 7,51 bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,26).

Alt Ölçeklere bakıldığında hasta grupları karşılaştırıldığında ÇATÖ/Somatik-Panik Bozukluk Alt Ölçeği (p=0,59), ÇATÖ/Yaygın Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği (p=0,67), ÇATÖ/Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu Alt Ölçeği (p=0,10), ÇATÖ/ Sosyal Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği (p=0,49), ÇATÖ/ Okul Fobisi Alt Ölçeği (p=0,66) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 32. Hasta Grupları Arasında Çocuklar için Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ) Skorunun Karşılaştırılması

	Uyku problemi olan DEHB	**Uyku Problemi olmayan DEHB**	
	Ort ± SS	**Ort ± SS**	**P***
Çocuklar İçin Anksiyete Tarama Ölçeği Toplam Puan	27,92 ± 19,95	24,28 ± 7,51	0,26
ÇATÖ/Somatik-Panik Bozukluk Alt Ölçeği	8,56 ± 4,47	7,64 ± 2,82	0,59

ÇATÖ/Yaygın Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği	6,08 ± 3,35	5,40 ± 2,54	0,67
ÇATÖ/Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu Alt Ölçeği	6,88 ± 3,83	5,24 ± 2,80	0,10
ÇATÖ/ Sosyal Anksiyete Bozukluğu Alt Ölçeği	4,92 ± 3,23	4,12 ± 2,58	0,49
ÇATÖ/ Okul Fobisi Alt Ölçeği	1,96 ± 1,05	2,24 ± 1,45	0,66

***T Test**

4.2.3.Gruplar arasında Çocuklar için Uyku Bozukluğu Ölçeği (ÇUBÖ) Skorunun Karşılaştırılması

Çalışmaya katılan tüm ailelere Çocuklar için Uyku Bozukluğu Ölçeği (ÇUBÖ) verilmiştir. Ölçeğin toplam puan ortalamaları DEHB'lilerde 42,76 ± 11,16, kontrollerde 32,8 ± 2,41 olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001).

Alt ölçekler incelendiğinde ise; Gruplar arasında ÇUBÖ- Uykuyu başlatma ve Sürdürme Bozuklukları Alt Ölçeği (p<0,001), ÇUBÖ-Uykudan Uyanma Bozuklukları Alt Ölçeği (p<0,001), ÇUBÖ- Uyku Uyanıklık Geçişi Bozuklukları Alt Ölçeği (p=0,001), ÇUBÖ- Aşırı Uykululuk Bozuklukları Alt Ölçeği (p=0,001) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gruplar arasında ÇUBÖ- Uykuda Solunum Bozuklukları Alt Ölçeği (p=0,84) ve ÇUBÖ- Uykuda Aşırı Terleme Ölçeği (p=0,054) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 33. Hasta ve kontrol grupları arasında Çocuklar için Uyku Bozukluğu Ölçeği (ÇUBÖ) Skorunun Karşılaştırılması

	DEHB	**Kontrol**	
	Ort ± SS	**Ort ± SS**	**P***

Çocuklar için Uyku Bozukluğu Ölçeği Toplam Puan	42,76 ± 11,16	32,8 ± 2,41	p<0,001
ÇUBÖ- Uykuyu başlatma ve Sürdürme Bozuklukları Alt Ölçeği	14,04 ± 4,91	10,13 ± 1,56	p<0,001
ÇUBÖ- Uykuda Solunum Bozuklukları Alt Ölçeği	3,82 ± 1,18	3,76 ± 1,13	0,84
ÇUBÖ-Uykudan Uyanma Bozuklukları Alt Ölçeği	3,84 ± 1,16	3,36 ± 0,66	0,04
ÇUBÖ- Uyku Uyanıklık Geçişi Bozuklukları Alt Ölçeği	9,60 ± 3,84	7,13 ± 1,33	0,001
ÇUBÖ- Aşırı Uykululuk Bozuklukları Alt Ölçeği	8,24 ± 3,27	6,00 ± 1,20	0,001
ÇUBÖ- Uykuda Aşırı Terleme Alt Ölçeği	3,22 ± 2,01	2,46 ± 0,77	0,054

***T Test**

4.2.4. Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (Turgay DEHB ölçeği) Skorunun Karşılaştırılması

4.2.4.1. Aile

Çalışmaya katılan tüm ailelere Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (Turgay DEHB ölçeği) verildi. Gruplar karşılaştırıldığında Dikkat Eksikliği Alt Ölçeği Toplam Puanı (p<0,001), Hiperaktivite Alt Ölçeği Toplam Puanı (p<0,001) olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 34. Gruplar arasında Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (Turgay DEHB ölçeği) Skorunun Karşılaştırılması (Aile)

	Uyku Problemi Olan DEHB	**Uyku Problemi Olmayan DEHB**	**Kontrol**	
	Ort ± SS	**Ort ± SS**	**Ort ± SS**	**P***
Dikkat Eksikliği Alt Ölçeği Toplam Puanı	8,32 ± 6,79	13,28 ± 8,09	3,36 ± 2,61	p<0,001
Hiperaktivite Alt Ölçeği Toplam Puanı	14,32 ± 8,19	9,68 ± 9,15	2,63 ± 1,95	p<0,001

***OneWay ANOVA**

Uyku Problemi olan DEHB'li grup ile Uyku problemi olmayan DEHB'li grup karşılaştırıldığında Dikkat Eksikliği Alt Ölçeği Toplam Puanı (p=0,01), Hiperaktivite Alt Ölçeği Toplam Puanı (p=0,04) olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 35. Hasta grubu arasında Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (Turgay DEHB ölçeği) Skorunun Karşılaştırılması (Aile)

	Uyku Problemli DEHB	**Uyku Problemi Olmayan DEHB**	
	Ort ± SS	**Ort ± SS**	**P***

Dikkat Eksikliği Alt Ölçeği Toplam Puanı	8,32 ± 6,79	13,28 ± 8,09	0,01
Hiperaktivite Alt Ölçeği Toplam Puanı	14,32 ± 8,19	9,68 ± 9,15	0,04

***Post Hoc Test**

4.2.4.2.Öğretmen

Çalışmaya katılan tüm çocuk ve ergenlerin öğretmenlerine Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (Turgay DEHB ölçeği) verildi. Gruplar karşılaştırıldığında Dikkat Eksikliği Alt Ölçeği Toplam Puanı ($p<0,001$), Hiperaktivite Alt Ölçeği Toplam Puanı ($p<0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Tablo 36. Gruplar arasında Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (Turgay DEHB ölçeği) Skorunun Karşılaştırılması (Öğretmen)

	Uyku Problemi olan DEHB	**Uyku Problemi Olmayan DEHB**	**Kontrol**	
	Ort ± SS	**Ort ± SS**	**Ort ± SS**	**P**
Dikkat Eksikliği Alt Ölçeği Toplam Puanı	8,48 ± 6,88	11,84± 7,47	4,03± 2,04	p<0,001
Hiperaktivite Alt Ölçeği Toplam Puanı	14,48 ± 7,48	8,36± 8,71	2,10 ± 2,21	p<0,001

***Oneway ANOVA**

4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Analizlerine İlişkin Bulgular

4.3.1.Hasta-Kontrol arası serum DHA, EPA, Fosfatidilserin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Uyku problemi olan DEHB hasta grubu, uyku problemi olmayan DEHB hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun serum kan DHA (p=0,15), EPA (p=0,10) ve fosfatidilserin (p=0,28) düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 37. Grupların DHA, EPA ve Fosfatidilserin düzeylerinin karşılaştırılması

	Uyku Problemi Olan DEHB	**Uyku Problemi Olmayan DEHB**	**Kontrol**	
	Ort ± SS	**Ort ± SS**	**Ort ± SS**	**P***
DHA	87,11 ± 13,20	79,40 ± 11,58	80,97 ± 14,11	0,15
EPA	175,82±127,82	300,77 ± 359,29	239,45 ± 166,78	0,10
Fosfatidilserin	31,87 ± 25,18	25,64 ± 14,18	43,42 ± 60,22	0,28

***Kruskal Wallis**

DEHB'li hasta grubu ile sağlıklı kontroller kıyaslandığında serum kan DHA (p=0,75), EPA (p=0,19) ve fosfatidilserin (p=0,11) düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 38. Hasta ve kontrol gruplarının DHA, EPA ve Fosfatidilserin düzeylerinin karşılaştırılması

	DEHB	**Kontrol**	

	Ort ± SS	Ort ± SS	P*
DHA	83,26 ± 12,89	80,97 ± 14,11	0,75
EPA	238,29 ± 274,25	239,45 ± 166,78	0,19
Fosfatidilserin	28,76 ± 20,47	43,42 ± 60,22	0,11

***Mann-Whitney U test**

4.4.Çalışmaya Alınan Tüm Olguların Biyokimyasal Analizlerine İlişkin Bulgular:

4.4.1. Çalışmaya Alınan Tüm Olgularda Fosfatidilserin Değişkeninin DHA ve EPA ile İlişkisi

Düzeyleri ölçülebilen fosfatidilserin ile DHA ve EPA değişkenlerinin ilişki incelenmiştir. Veriler normal dağılıma uymadığı için Spearman korelasyon testi seçildi. Yapılan analizler sonucunda Fosfatidilserin ile DHA arasında istatistiksel olarak anlamlı (r=0,254; p=0,023) pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tablo 39. Tüm örneklemde fosfatidilserin değişkeninin DHA ve EPA ile ilişkisi

	DHA		EPA	
	R	**P**	**r**	**P**
Fosfatidilserin	0,254	0,023	0,28	0,80

r:Spearman korelasyon kat sayısı

4.4.2.Çalışmaya Alınan Tüm Olgularda DHA, EPA ve Fosfatidilserin Değişkenlerinin Klinik Verilerle İlişkisi:

Düzeyleri ölçülen DHA, EPA ve fosfatidilserin düzeylerinin ölçeği toplam skorları ile ilişkili olup olmadığı parametrik olmayan korelasyon analizi yapılarak araştırılmıştır. Yapılan analizde fosfatidilserin ile çocuklar için

depresyon ölçeği (CDİ) toplam skorları (r=-0,221; p=0,049) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde korelasyon saptanmıştır.

Tablo 40. Tüm örneklemde DHA, EPA, Fosfatidilserin değişkenlerinin klinik verilerle ile ilişkisi

	DHA		**EPA**		**Fosfatidilserin**	
	R	**P**	**R**	**P**	**R**	**P**
Çocuklar için Depresyon Ölçeği	0,203	0,71	-0,021	0,85	**0,221**	**0,049**
Çocuklar için Anksiyete Tarama Ölçeği	0,098	0,38	-0,037	0,74	-0,036	0,75
Çocuklar için Uyku Bozukluğu Ölçeği	0,176	0,11	-0,120	0,29	-0,044	0,70
Turgay Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Ölçeği (Aile)	0,086	0,44	-0,021	0,85	-0,126	0,26
Turgay Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Ölçeği (Öğretmen)	0,117	0,30	0,016	0,88	-0,071	0,52

***Spearman Korelasyon testi, r: korelasyon kats**

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda uyku problemi olan ve olmayan DEHB tanılı 7-13 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde serum DHA, EPA ve fosfatidilserin düzeylerinin, sağlıklı kontrollerin serumları ile karşılaştırıldığında farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Tüm bulgular aşağıda alandaki ilgili yazın eşliğinde tartışılacaktır.

5.1. Sosyodemografik Özellikler

Toplum temelli ve klinik örneklemlerin ikisi de erkeklerde kızlara oranla daha yüksek bir DEHB yaygınlığını göstermektedir. Toplum örneklemelerinde, erkek-kız oranı 1/1 ile 3/1 arasında olduğu bilinmekle birlikte, klinik değerlendirme için başvuran çocuklar arasında ise erkek/kız oranı 9/1'e kadar yüksek oranlarda seyretmektedir (267). Çalışmamızın hasta grubundaki uyku problemi olan DEHB grubunun 9'u (%36) kız, 16'sı (%64) erkek, uyku problemi olmayan DEHB grubunun 6'sı (%24) kız, 19'u (%76) erkek, kontrol grubunun ise 16'sı (%53,3) kız, 14'ü ise (%46,7) erkek olarak saptanmıştır. Cinsiyet dağılımına bakıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Çalışmamızda hasta grubundaki DEHB'li çocuk ve ergenlerin 15'i (%30) kız, 35'i (%53,3) erkek, kontrol grubunun 16'sı (%53,3) kız, 14'ü (%46,7) erkek olarak saptanmıştır. Cinsiyet dağılımına bakıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Toplum temelli ve klinik örneklemlerin ikisi de erkeklerde kızlara oranla daha yüksek bir DEHB yaygınlığını göstermektedir. Toplum örneklemelerinde, erkek-kız oranı 1/1 ile 3/1 arasında olduğu bilinmekle birlikte, klinik değerlendirme için başvuran çocuklar arasında ise erkek/kız oranı 9/1'e kadar yüksek oranlarda seyretmektedir (267). Toplum-klinik örneklemi ile çalışmamızın sonucundaki bu farklılıklar, çalışmamızda kanda baktığımız değerleri cinsiyetten bağımsız elde etmek istediğimiz için, hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubundaki kız ve erkek sayılarını benzer oranlarda çalışmaya dahil etmeye özen göstermemiz ile açıklanabilir.

Çalışmaya dahil edilen uyku problemi olan DEHB grubunda yaş ortalaması 9,28 ± 1,96 yıl, uyku problemi olmayan DEHB grubunda yaş ortalaması 9,48 ± 2,12 yıl, kontrol grubunda ise 9,23 ± 1,99 yıl olarak saptanmış olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,89). Üç grup arasında yaş açısından anlamlı bir fark saptanmaması nedeni ile, yaşın serum DHA, EPA ve Fosfatidilserin düzeylerini etkilememesi yönünden önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Aile gelirinin düşük olması gibi sosyoekonomik açıdan dezavantajlı gruplarda DEHB'nin daha yüksek bir prevalansa sahip olduğu bilinmektedir (268). Hasta grubu ile kontrol grubu gelir durumu açısından kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,14). Yine çalışmamızda DEHB'li hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun anne meslekleri ve baba meslekleri arasında kıyaslama yapıldığında gruplar arasında anne meslekleri (p=0,67) ve baba meslekleri arasında (p=0,88) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızın örnekleminin geniş olmaması ve grupların aynı epidemiyolojik alandan olması, sosyoekonomik düzeyin ve anne-baba mesleğinin gruplar arasında fark olmamasına neden olmuş olabilir.

Alan yazını incelendiğinde kırsal kesimde yaşayanlarda içinde DEHB'nin de bulunduğu nörogelişimsel bozuklukların daha fazla saptandığı görülmektedir (269). Uyku problemi olan DEHB hasta grubu, uyku problemi olmayan DEHB hasta grubu ve kontrol grubu yaşanılan yer açısından kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,48). Hasta grubu ile kontrol grubu yaşanılan yer açısından kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,28). Çalışmamızın örnekleminin geniş olmaması ve grupların aynı epidemiyolojik alandan olması, yaşanılan yerin gruplar arasında fark olmamasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda anne eğitim düzeyine bakıldığında DEHB grubunun anne eğitim ortalamasının kontrol grubuna göre daha az olduğu görülmüştür. Yine benzer şekilde baba eğitim düzeyine bakıldığında DEHB grubunun baba eğitim ortalamasının kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha az olduğu görülmüştür. Alan yazında bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde; anne ve baba eğitim düzeylerinin düşük olmasının çocuklarda DEHB görülme

oranlarını arttırdığı ileri sürülmüştür (270). Bizim çalışmamızda da literatürü destekleyecek şekilde anne ve baba eğitim düzeylerinin DEHB'li hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu tespit edilmiştir.

Son yıllarda, mevcut medya çeşitliliğinde aşırı yüklenme yaşanmıştır. Yeni (cep telefonları, akıllı telefonlar, tabletler ve sosyal medya) ve geleneksel medya (televizyon), birçok çocuk ve ergenin yaşamlarını ve boş zamanlarını geçirdikleri alanları etkilemeye başlamıştır (271). Literatürde çocuklarda teknolojik alet kullanımının prevalansı ile ilgili bir çalışma bulunmamakla birlikte, yakın tarihli bir araştırmaya göre ortaokul ve lise öğrencilerinin akıllı telefon sahibi olma oranının %95'i aştığı gösterilmiştir (272). Yedi- on üç yaş arası evrenden oluşan çalışmamıza katılan 80 olgunun teknolojik cihaz (telefon, tablet, bilgisayar, televizyon) kullanımlarını kıyasladığımızda çalışmaya katılan her bireyin bir teknolojik cihaz kullandığı sonucuna ulaştık.

Teknolojik cihaz kullanmaya başlama yaşı açısından DEHB grubunu sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda, olgu grubunda (5,6 ± 1,4 yıl) kontrol grubuna (6,8 ± 0,8 yıl) göre daha erken yaşta teknolojik cihaz kullanımına başlandığını tespit ettik (p=0,006). Yapılan son çalışmalar DEHB'nin internet bağımlılığına en sık eşlik eden bozukluk olduğunu göstermiştir (273). Başka bir çalışmaya katılan DEHB hastalarının %40'ının akıllı telefon bağımlısı olduğu ortaya konmuştur (274). DEHB'li bireyler, kendini kontrol etme eksikliğine ve kendini sınırlama zorluklarına yol açan inhibisyonun bozulması nedeniyle internet bağımlılığına karşı hassastırlar (275). Literatürde DEHB'ye sahip bireylerin sağlıklılara göre teknolojik alet kullanımına daha erken yaşta başlaması ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak DEHB'de teknolojik alet kullanımının, teknolojik alet bağımlılığının yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle DEHB gibi bağımlılığa duyarlı bir bozukluğa sahip olan olgularda teknolojik alet kullanımına daha erken yaşta başlanması hipotezinin de beklenen bir durum olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda DEHB grubunun teknolojik alet kullanma süresinin kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu görülmüştür. Kanada'da yapılan bir çalışmada ortalama bir okul gününde gençlerin televizyon izlemek

ve/veya internet üzerinde oyun oynamak için üç saatten fazla zaman harcadığını göstermektedir (276). Yapılan başka bir araştırmada, psikiyatri kliniğine katılan gençlerin günlük ekran süresinin neredeyse yedi saat olduğunu göstermektedir (277). Literatüre baktığımızda DEHB'li bireylerle sağlıklı kontrollerin teknolojik alet kullanım süresini karşılaştıran bir çalışmaya rastlamamakla birlikte, internetten alınan hızlı tepki veya birden fazla pencere ile farklı aktivitelere aynı anda ulaşabilme DEHB'lilerin ödül hissine kolayca ulaşmalarını ve sıkıntı hissinden uzaklaşmalarını sağlamaktadır (278). Ayrıca DEHB'li bireylerin inhibisyon bozukluklarıyla ilişkili anormal beyin aktivitelerine sahip oldukları tespit edilmiştir (279). Bu kendini kontrol yetersizliği, DEHB olan kişilerin internet kullanımını kontrol etme konusunda zorluk çekmesine ve dolayısıyla çalışmamızda olduğu gibi DEHB grubunun teknolojik alet kullanma süresinin sağlıklılara göre daha fazla olmasına neden oluyor olabilir.

Çalışmamızda uyku problemi olan DEHB'liler, uyku problemi olmayan DEHB'liler ve kontrol grubu karşılaştırıldığında kendine ait odanın varlığı ve spor yapma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Alan yazını incelendiğinde, fiziksel aktivite çeşitli şekillerde daha iyi uyumaya yardımcı olabilir. Birincisi, uyku-uyanıklık döngüsünü düzenleyen bir hormon olan melatonin üretimini arttırır (280). Sonuç olarak, fiziksel aktivite daha hızlı uykuya dalmaya ve daha iyi uyumaya yardımcı olabilir. İkincisi, fiziksel aktivite, uykuya dalmanın ve uykuyu sürdürmenin önünde tipik bir engel olan stresi azaltır (281). Son olarak, fiziksel aktivite, uykuya dalmak için gerekli olan vücut sıcaklığının düzenlenmesine yardımcı olur; çünkü fiziksel aktivite sırasında vücut sıcaklığının artması, egzersizden 30-90 dakika sonra nihai düşüşe yardımcı olur ve uykuyu kolaylaştırır (281). Kendine ait odaya sahip olmamanın uykuya etkisi açısından incelediğimizde, literatürde bununla ilgili bir çalışma bulunmamakla birlikte; gençlik döneminde, farklı yaşlardaki çocukların farklı uyku saatleri olabilmektedir. Çocuklar arasındaki yaş farkı ne kadar büyükse, bu durum o kadar büyük bir sorun yaratabilmektedir. Bu durum, bir çocuğun uyuması gerektiği zaman diğerinin uyumuyor olması nedeniyle sorunlar yaratabilir ve bunlardan dolayı da oda paylaşmanın uyku süresi ve kalitesine etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışma grupları arasında kendine ait odaya sahip olma ve spor yapma arasında anlamlı fark saptanmaması; uyku üzerine etkileri sebebi ile çalışmamıza karıştırıcı faktörler olmamaları açısından önemli gözükmektedir.

5.2. Klinik Özellikler

Çalışmamızda DEHB'li hasta grubunun, kontrol grubuna göre daha yüksek Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (CDİ) puanlarına sahip olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Alan yazını incelendiğinde major depresif bozukluğun, DEHB tanılı çocuklarda DEHB tanısı almayan çocuklara oranla 5,5 kat daha sık saptandığı ve DEHB'de major depresif bozukluk komorbiditesinin farklı çalışmalarda %12-50 arasında oranlarda bildirilmiştir (282). Bizim çalışmamızda da literatürü destekleyecek şekilde depresyon belirtilerinin DEHB'li hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda uyku problemi olan DEHB'liler ile uyku problemi olmayan DEHB hasta grupları arasında Çocuklar için Depresyon Ölçeği (CDİ) puanları kıyaslandığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Alan yazını incelendiğinde; depresyonda, uyku latansı uzun, REM latansı kısa, ilk REM dönemi uzun ve yoğun, ilk NREM dönemi ise kısadır ve yavaş dalga uykusu azalmıştır, yani depresyonda normalde ilk saatlerde fazla olan NREM uykusu azalmış, REM uykusu ise artmıştır. Uykudaki bu değişimler kendini, uykuya dalma güçlüğü, yüzeyel uyuma, gece sık sık uyanma, sabah ise dinlenmemiş uyanma ve gündüz uykululuk hali ile gösterir (283). Literatüre bakarak çalışma sonucumuz incelendiğinde uyku problemli DEHB grubu ile uyku problemi olmayan DEHB grubu karşılaştırıldığında Çocuklar için Depresyon Ölçeği (CDİ) puanları arasında anlamlı fark saptanmamış olup, DEHB'deki potansiyel uyku problemlerinin artmış majör depresif bozukluk belirtileri kaynaklı olmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda DEHB'li hasta grubunun, kontrol grubuna göre daha yüksek Çocuklar İçin Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ) puanlarına sahip olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Alan yazını incelendiğinde gerek klinik gerekse epidemiyolojik çalışmalar DEHB olan çocukların 1/3'ünde anksiyete bozukluğu olduğunu göstermektedir (284). Yapılan bir gözden geçirmede anksiyete

bozukluklarının DEHB tanısı alanlarda sağlıklı örneklemlere göre 3 kat daha sık görülebileceği belirtilmiştir (285). Bizim çalışmamızda da literatürü destekleyecek şekilde anksiyete belirtilerinin DEHB'li hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda uyku problemi olan DEHB'liler ile uyku problemi olmayan DEHB hasta grupları arasında Çocuklar için Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ) puanları kıyaslandığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Alan yazını incelendiğinde anksiyete bozukluğu olan çocukların %80-90'ında uyku ile ilgili sorun saptanmıştır ve en sık görülen sorunlar kabuslar, gece sık uyanmalar, yatağa gitmekle ilgili direnç, yalnız uyumayı istememe ve uykuya dalmada güçlüklerdir (286). Literatüre bakarak çalışma sonucumuz incelendiğinde uyku problemli DEHB grubu ile uyku problemi olmayan DEHB grubu karşılaştırıldığında Çocuklar için Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ) puanları arasında anlamlı fark saptanmamış olup, DEHB'deki potansiyel uyku problemlerinin artmış anksiyete düzeyleri kaynaklı olmadığını düşünmekteyiz.

Hastalığın temel belirtileriyle birlikte, DEHB olan çocukların ve ergenlerin %25-50'sinde ebeveynler tarafından bildirilen uyku sorunları görülmektedir (148). Çalışmamıza bakıldığında DEHB'li hasta grubunun, kontrol grubuna göre daha yüksek Çocuklar İçin Uyku Bozukluğu Ölçeği (ÇUBÖ) puanlarına sahip olduğu saptanmıştır. Alt ölçekler incelendiğinde DEHB'li hasta grubunun, kontrol grubuna göre daha yüksek Uykuyu başlatma ve Sürdürme Bozuklukları Alt Ölçeği, Uykudan Uyanma Bozuklukları Alt Ölçeği, Uyku Uyanıklık Geçişi Bozuklukları Alt Ölçeği, Aşırı Uykululuk Bozuklukları Alt Ölçeği puanlarına sahip olduğu saptandı. Alan yazını incelendiğinde Çocuklar ve ebeveynler tarafından bildirilen DEHB'de görülen en yaygın uyku sorunları uyku başlatma zorlukları (yani gecikmiş uyku başlangıcı veya yatma direnci), uyku sürdürme zorlukları (yani sık gece uyanmaları veya huzursuzluk), uyanma sonrası yorgunluk ve gündüz uykusuzluktur (149,150). Bildirilen bu uyku sorunlarının bir kısmı, DEHB'li çocuklarda yapılan gece boyunca yapılan polisomnografi ve aktigrafi çalışmalarıyla doğrulanmıştır. Bu çalışmalar ayrıca artmış uyku süresi, azalmış REM evresi uykusu, azalmış total uyku süresi ve DEHB'li

çocuklarda artmış gece aktivitesi de dahil olmak üzere diğer uyku bozukluklarının da belirlendiğini göstermiştir (151-153). Literatüre baktığımızda DEHB'si olan çocuklarda hem öznel hem de nesnel uyku çalışmalarının yakın tarihli bir meta-analizi, DEHB'si olan 722 çocuğu 638 kontrolle karşılaştırdı. DEHB'li çocuklarda kontrol grubuna kıyasla hem objektif hem subjektif uyku bozukluklarının artmış riskini göstermiştir. Subjektif ölçümlerde, DEHB'li çocukların yatma direnci, uykuya dalamama sorunu, gece uyanmaları, sabah uyanma sorunları ve aşırı gündüz uykusuna daha fazla sahip oldukları belirlendi. Objektif ölçümlerde, aktigrafi ile ölçülen uyku başlangıç süresinde (uykuya dalma süresi) artış riski, uyku evre geçişlerinin sıklığı ve apne-hipopne indeksi ile ölçülen SDB riskinin DEHB'li çocuklarda daha yüksek olduğunu doğruladı. Ayrıca, polisomnografi ile ölçülen uyku verimliliğinin düşük olduğu ve aktigrafi ile ölçülen uyku süresinin azaldığı görüldü (157). Bizim çalışmamız da literatürü destekleyecek şekilde DEHB'li hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla uyku problemi yaşadığı tespit edilmiştir.

5.3. Serum Parametreleri

Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (LCPUFA) ve özellikle omega-3 yağ asitleri, uzun yıllardır ilgi odağında bulunmaktadır. Son zamanlarda, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda (DEHB) potansiyel bir patogenetik mekanizma olarak omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (n-3 PUFAs) eksikliği araştırılmıştır (287). Alan yazını incelendiğinde PUFA seviyeleri açısından, DEHB'lilerde daha düşük kırmızı kan hücresi (RBC'ler) PUFA'ları (288) ve daha yüksek bir n-6/n-3 oranı (289) bildirilmiş ve düşük n-3 PUFA seviyeleri çocuklarda DEHB belirtilerinin şiddeti ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (289,290). Yakın zamanda yapılan ve dokuz çalışmanın dahil edildiği meta-analiz çalışmasında DEHB'li hastaların kan seviyelerinde EPA ve DHA seviyelerinin kontrollere göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Literatüre baktığımızda Gow ve ark. (291) yaptığı çalışmada DEHB'li grup ve sağlıklı kontrol karşılaştırıldığında plazmada EPA ve DHA gibi bir dizi temel omega-3 yağ asidinde gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Hatta Shapis ve ark.

(292) yaptığı bir çalışmada DEHB'lilerde serum DHA ve EPA düzeyleri sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında daha yüksek oranda bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da DEHB'li hasta grubu ile sağlıklı kontroller kıyaslandığında serum kan DHA (p=0,75) ve EPA (p=0,19) düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. DHA ve EPA düzeyleriyle ilgili bu uyumsuzluk; cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, sigara içme, etnik köken, hastalık şiddeti ve diyetle alınan PUFA miktarındaki değişikliklerle açıklanabilir. Tüm bu değişkenler PUFA içeriğini doğrudan etkileyebilmektedir (293-296).

Literatürde DEHB'de DHA ve EPA düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar mevcut iken, serum fosfatidilserin düzeylerinin araştırıldığı bir çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. Alzheimer, OSB, şizofreni gibi DEHB dışındaki psikiyatrik hastalıklarda fosfatidilserin düzeyleri çalışılmıştır. Literatüre baktığımızda DEHB'lilerde fosfatidilserin tedavisinin DEHB'ye etkisini araştıran birkaç çalışma yapılmıştır. Yaşları 6-12 arasında değişen 15 DEHB'li çocuk üzerinde yapılan bir pilot çalışma, iki ay boyunca günde 200 mg soya türevi fosfatidilserin uygulamasının DEHB semptomlarını önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermektedir (251). Ancak bu çalışma kontrol grubu olmayan bir pilot çalışma olarak tasarlanmıştır. Son çalışmalar, DEHB'li çocuklarda 300 mg eikosapentaenoik ve dokosaheksaenoik asitle zenginleştirilmiş PS takviyesinin görsel sürekli dikkat performansını iyileştirdiğini göstermektedir (252). Bu müdahale aynı zamanda özellikle hiperaktif/dürtüsel davranışları daha belirgin olan bir çocuk alt grubunda hiperaktiviteyi iyileştirmiş ve ebeveynler üzerindeki duygusal etkiyi azaltmıştır (253). 2014 yılında yayınlanan bir başka çalışmada DEHB tanısı konan çocuklarda fosfatidilserin ile plasebo karşılaştırmıştır. İki ay sonra tedavi grubunda kısa süreli işitsel hafızada ve DEHB semptomlarında önemli iyileşme görülmüştür (254). Bizim çalışmamız DEHB ile fosfatidilserin düzeyi ilişkisini araştıran literatürdeki ilk çalışma olması sebebiyle önemlidir. Çalışmamızda DEHB ve kontrol grupları arasında serum fosfatidilserin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Dokosaheksaenoik asit (DHA) ve eikosapentaenoik asit (EPA) -çeşitli fonksiyonlara sahip omega-3 yağ asitleri - çocuklar ve genç yetişkinlerde uyku

üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Alan yazını incelendiğinde; DHA/EPA'nın uyku verimliliğini önemli ölçüde artırma mekanizmasıyla ilgili önceki çalışmalar, melatonin salınımının ve otonom sinir sisteminin düzenlenmesiyle ilgili olduğunu bildirmiştir. İlk faktörle ilgili olarak, melatoninin salındığı pineal bezin DHA/EPA ve omega-3 yağ asitleri tarafından etkilendiği bildirilmiştir. Balık yağı özü ile tedavi edilen sıçanların pineal hücreleri, noradrenalin veya adenozin uyarımı sonrasında daha yüksek melatonin salgılamaktadır (297). Omega-3 yağ asitleri bakımından yetersiz beslenen hamsterlerin gece melatonin seviyeleri azalmış ve pineal membran fosfolipitlerindeki DHA'nın yüzdesi %76 azalmıştır (298). DHA'nın farelerde melatonin salgısını artırdığı bildirilmiştir (299). Bu nedenle, DHA, pineal bezi'nin membran fosfolipid kompozisyonunu değiştirerek melatonin seviyelerini artırabilir (297,299). İkinci mekanizma, otonom sinir sisteminin düzenlenmesini içerir. DHA/EPA, parasempatik aktiviteyi artırır; bu nedenle, uyku sırasında parasempatik aktivite sempatik aktiviteden daha baskın hale gelebilir ve bu da uyku kalitesinin iyileştirilmesine katkıda bulunabilir. Bir meta-analiz (300), 15 randomize kontrollü çalışmayı birleştirerek, kalp hızı değişkenliği analizi ile göstermiştir ki daha yüksek DHA/EPA alımı parasempatik sinir sistemi aktivitesini artırmaktadır. Melatonin, uyku sırasında parasempatik aktiviteyi sempatik aktiviteden daha baskın hale getirerek uyku kalitesini artırdığı düşünülmektedir (301). Bu nedenle, DHA/EPA alımı melatonin salınımı aracılığıyla parasempatik sinir sistemi aktivitesini artırabilir ve uyku kalitesini iyileştirebilir. Başka bir olası mekanizma olarak, Matsumura ve ark., hayvan beynindeki endojen PGE2 (prostaglandin E2)'nin fizyolojik olarak uyku-uyanıklık aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynadığını bildirmişlerdir (302). EPA'nın PGE2 üreten enzimler üzerinde etkili olduğu ve PGE2 oluşumunu inhibe ettiği bildirilmiştir (303), ve bu da PGE2 üretiminin inhibisyonu yoluyla uyku kalitesinin iyileştirilmesine katkıda bulunabilir. Literatüre baktığımızda; 362 çocuk arasında yapılan randomize bir çalışmada, başlangıçta daha düşük DHA konsantrasyonlarına sahip olanlarda daha fazla uyku bozukluğu görülmüştür. On altı haftalık DHA takviyesi, uyku aktigrafisi ölçümlerine sahip 42 çocuktan oluşan bir alt grupta daha uzun uyku (58 dakika)

ve daha az uyanma (7/gece) ile sonuçlanmıştır (223). 405 Meksikalı ergen arasında, düşük plazma DHA ile karşılaştırıldığında daha yüksek DHA seviyesi 32 dakika daha fazla uyku ile ilişkilendirilmiştir (224). Ekvador'daki 677 yetişkin arasında yağlı balık alımı uyku kalitesi ile pozitif olarak ilişkilendirildi (225). Bu mekanizmalar doğrultusunda, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuklar arasında yapılan klinik deneyler, n-3 PUFA'ların takviyesinin uyku kalitesini iyileştirebileceğini ve uyku problemlerini azaltabileceğini bulmuştur (226,227). DEHB'li hastaların birçok uyku problemi yaşadığı ilgili yazın alanında tartışılmıştır. Günümüzde hala DEHB tanısı olan hastalarda, etiyolojik açıdan ne gibi farklılıkların uyku bozukluğuna sebep olduğu anlaşılamamıştır. Bu nedenle çalışmamızda uyku problemleri ile ilişkili olduğu düşünülen serum DHA ve EPA düzeyleri; uyku problemi olan DEHB'liler, uyku problemi olmayan DEHB'liler ve kontrol grubu arasında karşılaştırılmıştır. Gruplar arası DHA (p=0,15), EPA (p=0,10) düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bilgiler ışığında DEHB'deki potansiyel uyku sorunların etiyolojisi açısından sadece DHA ve EPA kaynaklı olmayabileceğini düşündürmektedir.

Literatüre baktığımızda tek başına fosfatidilserinin uyku üzerine etkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak alan yazını incelendiğinde; fosfatidilserin, beynin en yoğun bulunduğu ve önemli düzenleyici işlevleri yerine getiren bir fosfolipittir. Önceki çalışmalar, fosfatidilserinin akut fiziksel ve psikolojik stresi azalttığını öne sürmektedir. Örneğin, fosfatidilserin alımı, bir stres görevi sırasında ve sonrasında algılanan stresin azalması ile ilişkilendirilmiştir (304,305). Ek olarak, fosfatidilserin uygulaması, stres kaynaklı adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol artışlarının düşük olmasına yol açmıştır (306) ve sağ yarı küre ön beyin bölgelerinde beta-1 gücünün azalması, gevşeme üzerinde olumlu etkileri düşündürmektedir (307). Uyku, özellikle derin uyku, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseni üzerinde inhibitör bir etkiye sahiptir, bu arada HPA ekseni aktivasyonu veya glukokortikoidlerin uygulanması uyanıklığa ve uykusuzluğa yol açmaktadır. (308). Bu bilgiler ışığında fosfatidilserinin adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol seviyelerini etkilemesi sebebi ile serum fosfatidilserinin uyku ile

ilişkili olabileceği hipotezimizi ortaya çıkarmaktadır. Literatüre baktığımızda fosfatidilserin, omega-3 PUFA'lar ile birlikte 12 hafta boyunca günde üç kez verilmesi ile, kortizol bazal konsantrasyonlarını azalttığı ve tükürük kortizolünün sirkadiyen ritmini düzenlediği, majör depresyonlu yaşlı deneklerde semptomları azalttığı gösterilmiştir (13). Bu nedenle, fosfatidilserin tek başına veya ω-3 PUFA'lar ile kombinasyon halinde, uyku kalitesini olumlu yönde düzenleyerek beyin fonksiyonlarını koruyabilir veya artırabilir (14). Çalışmamızda uyku problemi olan DEHB'liler, uyku problemi olmayan DEHB'liler ve kontrol grubun serum Fosfatidilserin (p=0,28) düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır, bu da DEHB'deki potansiyel uyku sorunların sadece fosfatidilserin kaynaklı olmayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda tüm örneklemde fosfatidilserin ile DHA arasında istatistiksel olarak anlamlı (r=0,254, p=0,023) pozitif ilişki saptanmıştır. Alan yazını incelendiğinde fosfatidilserin (PS), ökaryot biyomembranlardaki başlıca asidik fosfolipid sınıfı olup, özellikle nöronal membranlarda zengin bulunur (309). Memelilerde fosfatidilserin biyosentezi, endoplazmik retikulumda sadece serin baz değişim reaksiyonu yoluyla gerçekleşir; yani, fosfatidilkolinin (PC) kolin kısmının veya fosfatidiletanolaminin (PE) etanolamin kısmının L-serin ile değiştirilmesiyle üretilir (309-311). Beyin DHA açısından zengindir ve insan beyninin gri maddesindeki fosfatidilserin içeriği özellikle yüksektir. DHA içeren fosfatidilkolin ve fosfatidiletanolamin fosfatidilserin biyosentezi için en iyi substrattır (312,313). Sonuç olarak, DHA'nın bol olduğu beyinde fosfatidilserin seviyesi yüksektir. Buna karşılık, beyinden DHA'nın eksilmesi fosfatidilserin seviyesini düşürür (314). Örneğin, n-3 yağ asitlerinin diyet eksikliği beyindeki DHA'yı azaltabilir ve n-6 benzeri dokosapentanoik asidi (22:5n-6, DPAn-6) artırabilir. DPAn-6 içeren fosfolipidler, DHA içeren fosfolipid türleri kadar iyi fosfatidilserin sentezi için substrat kaynağı olmadığından, beyin fosfatidilserin seviyesi düşer (312,314,315). Yine yapılan çalışmalarda normal kültür koşullarında DHA eksikliği yaşayan nöronal hücrelerin kültüründe DHA takviyesiyle fosfatidilserin seviyesi önemli ölçüde artırılabileceği gösterilmiştir

(316). Bizim çalışmamızda da literatürü destekleyecek şekilde fosfatidilserin düzeyleri ile DHA düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda tüm örneklemde fosfatidilserin düzeyleri ile çocuklar için depresyon ölçeği (CDİ) toplam skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde korelasyon saptanmıştır (r=-0,221, p=0,49). Alan yazını incelendiğinde; bu alanda çok fazla çalışma bulunmamakla birlikte yapılan birkaç çalışma, major depresif bozukluk tanısına sahip hastalarının periferik kanlarında fosfatidilserin konsantrasyonunun sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde yükseldiğini göstermiştir (317,318). Yine yapılan çalışmalarda post-travmatik stresli sıçan beyinlerinde fosfatidilserin içeriğinin arttığı bulunmuştur (319). Ayrıca, bir antidepresan ilaç olan essitalopram, MDD hastalarının periferik kanındaki PS konsantrasyonunu önemli ölçüde azaltmaktadır ve depresif davranışları da iyileştirmektedir (320,321). Bizim araştırmamız literatürü desteklememekle birlikte yapılan çalışmalar fosfatidilserin takviyesinin, hem depresif hayvanlarda hem de major depresif bozukluk tanılı hastalarında depresif belirtileri önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermektedir (322). Klinik çalışmalar, yaşlı MDD'li kadınların fosfatidilserin ile (günlük 200-600 mg) 30 gün boyunca tedavi edilmesinin depresif belirtileri önemli ölçüde iyileştirdiğini rapor etmiştir (323,324). Kronik fosfatidilserin uygulaması (Major depresif bozukluk tanılı hastalar için günlük 300 mg, 1-6 ay boyunca) ayrıca apati ve uyku bozukluklarını azaltmış ve motivasyonu ve ilgiyi artırmıştır (325). Bu bilgiler ışığında fosfatidilserin takviyesinin depresyon semptomlarına iyi gelmesi depresif belirtileri olan hastalarda fosfatidilserin düzeylerinin düşük olabileceğini düşündürmektedir ve bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada;

- Çalışmamızdaki katılımcılar arasında yaş ve cinsiyet açısından bakıldığında bu değişkenler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- Katılımcılar yaşadıkları yer açısından kıyaslandığında anlamlı bir fark saptanmamıştır.
- Katılımcılar arasında anne-baba eğitim düzeyleri açısından kıyaslandığında DEHB'li grubun kontrol grubuna göre daha düşük eğitim seviyesine sahip olduğu saptanmıştır.
- Katılımcılar anne-baba mesleği, gelir düzeyi ve kendine ait odaya sahip olması açısından kıyaslandığında anlamlı bir fark saptanmamıştır.
- DEHB'li grubun kontrol grubuna göre daha erken yaşta teknolojik alet kullanmaya başladığı saptanmıştır
- DEHB'li grubun kontrol grubuna göre daha uzun süre ekran kullanma süresi olduğu bulunmuştur.
- DEHB'li grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında DEHB'li grubun daha yüksek Çocuklar için Depresyon Ölçeği (CDİ) toplam puanlarına sahip olduğu saptanmıştır
- Uyku problemi olan DEHB'liler ile uyku problemi olmayan DEHB'liler karşılaştırıldığında benzer Çocuklar için Depresyon Ölçeği (CDİ) toplam puanlarına sahip olduğu saptanmıştır.
- DEHB'li grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında DEHB'li grubun daha yüksek Çocuklar için Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ) toplam puanlarına sahip olduğu saptanmıştır
- Uyku problemi olan DEHB'liler ile uyku problemi olmayan DEHB'liler karşılaştırıldığında benzer Çocuklar için Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ) toplam puanlarına sahip olduğu saptanmıştır.
- DEHB'li grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında DEHB'li grubun kontrol grubuna göre; somatik-panik bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, ayrılık anksiyetesi bozukluğu

ve okul fobisi gibi Çocuklar için Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ) alt ölçek puanlarına sahip olduğu bulunmuştur.

- Uyku problemi olan DEHB'liler ile uyku problemi olmayan DEHB'liler karşılaştırıldığında benzer Çocuklar için Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ) alt ölçek puanlarına sahip olduğu bulunmuştur.
- DEHB'li grubun kontrol grubuna göre daha fazla uyku problemi yaşadığı saptanmıştır.
- DEHB'lilerin kontrol grubuna göre daha fazla uykuyu başlatma ve sürdürme, uykudan uyanma, uyku-uyanıklık geçiş ve aşırı uykululuk bozukluklarını daha fazla yaşadıkları saptanmıştır.
- DEHB'liler ve kontroller karşılaştırıldığında serum DHA, EPA ve Fosfatidilserin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- Uyku problemi olan DEHB'liler, uyku problemi olmayan DEHB'liler ve kontrol grubu karşılaştırıldığında serum DHA, EPA ve Fosfatidilserin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- Çalışmaya katılan tüm olguların serumunda Fosfatidilserin ve DHA düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.
- Çalışmaya katılan tüm olguların serum Fosfatidilserin düzeyi ile Çocuklar için Depresyon Ölçeği (CDİ) toplam puanları arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

Araştırmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları

Çalışmamız uyku problemi olan DEHB'liler ile uyku problemi olmayan DEHB'lilerde serum DHA, EPA ve Fosfatidilserin düzeylerinin bakıldığı ilk çalışma olması araştırmamızın güçlü yanıdır. Ayrıca literatürde fosfatidilserin serum seviyesinin uyku üzerine etkisi ve DEHB'liler ile sağlıklı kontrol grubunun kan fosfatidilserin düzeylerinin ilk kez çalışılıyor olması araştırmamızın bir diğer güçlü yanıdır. Çalışmamızda komorbid tanıların dışlanması, klinik görüşmelerin yarı yapılandırılmış tanı görüşmeleriyle yapılması, kan örnekleri toplanırken belirli saat aralığında olmasına önem verilmesi çalışmamızın güçlü yanı olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda uyku sorunları varlığının değerlendirilmesi için kullanılan ölçeklerin ebeveyn bildirimlerine dayalı olması ve polisomnografi ve aktigrafi gibi nesnel ölçüm gereçlerinin kullanılmamış olması, çalışmanın örneklem sayısının az olması ve kesitsel klinik örneklemli olması, serum kortizol ve melatonin seviyelerinin ölçülmemiş olması çalışmamızın sınırlılıkları olarak değerlendirilmiştir.

7. ÖZET

Amaç: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) çocukluk çağında sık görülen nörogelişimsel bir bozukluk olup, uyku sorunları çok yüksek oranlarda saptanmaktadır ve günümüzde hala DEHB tanısı olan hastalarda, etiyolojik açıdan ne gibi farklılıkların uyku bozukluğuna sebep olduğu anlaşılamamıştır. Bu çalışmada DEHB'li çocuklarda uyku problemlerinin DHA, EPA ve fosfatidilserin serum düzeyleri ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda kanda bakılan parametrelerin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunması durumunda, klinik uygulamalarda, uyku bozukluğu olan DEHB tanılı hastaların tedavileri düzenlenirken tamamlayıcı müdahalelerin uygulanması açısından fayda sağlayacaktır.

Yöntem: Araştırma Şubat 2023-Şubat 2024 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'nde yapılmıştır. Çalışmanın örneklemini; hasta grubu için Manisa Celal Bayar Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran, "Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY)" kullanılarak yapılan klinik psikiyatrik görüşmede Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu tanısı alan ve çalışmaya dahil olma kriterlerini sağlayan 7-13 yaş aralığında 50 hastadan oluşturulmuştur. Daha sonra hasta grubunun ailelerine ''Çocuklar için Uyku Bozukluğu Ölçeği (ÇUBÖ)'' uygulanmıştır ve 39 kesme puanı üzerinde olan 25 hasta ''Uyku bozukluğu olan dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanılı çocuklar'', 39 kesme puanın altında olan 25 hasta ''Uyku bozukluğu olmayan dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanılı çocuklar'' olarak iki gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu, 7-13 yaş aralığında çalışmaya dahil olma kriterlerini taşıyan, ebeveynleri ve kendileri gönüllü olan 30 çocuk ile oluşturulmuştur. Her üç gruptaki çocuklara doldurmaları için 3 adet, ailelerin doldurmaları için 2 adet, öğretmenlerin doldurmaları için 1 adet anket formu verilmiştir; Çocuklara verilen formlar ''Sosyodemografik Veri Formu'', ''Çocuklar için Anksiyete Tarama Ölçeği

(ÇATÖ)'', ''Çocuk Depresyon Ölçeği (CDI)''dir. Aileler için verilen formlar ''Turgay DSM-IV Yıkıcı Davranış Bozuklukları Değerlendirme Ölçeği', ''Çocuklar için Uyku Bozukluğu Ölçeği (ÇUBÖ)''dir. Öğretmenlere verilen form ise ''Turgay DSM-IV Yıkıcı Davranış Bozuklukları Değerlendirme Ölçeği''dir. Psikometrik değerlendirmenin yapıldığı gün DEHB ve kontrol grubunu oluşturan olgulardan yaklaşık 10 ml venöz kan alınmış, santrifüj edilmiş ve serum/plazma örnekleri ayrılmıştır. Örnekler analiz gününe kadar -80Cº'de depolanmıştır. Tüm örnekler toplandıktan sonra ELISA yöntemi ile DHA, EPA, fosfatidilserin düzeyleri incelenmiştir

Bulgular: Çalışmamız sonucunda DEHB'liler ile kontrol grubu serum DHA, EPA ve fosfatidilserin düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır. Uyku problemi olan DEHB, uyku problemi olmayan DEHB'lilerin serum DHA, EPA ve fosfatidilserin düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Fosfatidilserin ile DHA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Fosfatidilserin ile Çocuklar için Depresyon Ölçeği (CDİ) toplam skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde korelasyon saptanmıştır.

Sonuç: Uyku ile ilişkili olduğu düşünülen DHA, EPA ve Fosfatidilserin gibi parametrelerin DEHB'deki uyku etiyopatogenezindeki yerini anlamak ve uyku bozukluğu olan DEHB tanılı hastaların tedavileri düzenlenirken tedavide tamamlayıcı müdahale olarak kullanılabilmesi için çalışmamızdaki kısıtlılıkları ele alan daha büyük örneklemlerle daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: DEHB, uyku, EPA, DHA, fosfatidilserin, omega-3, PUFA

8. ABSTRACT

Objectıve: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a commonly seen neurodevelopmental disorder in childhood, and sleep problems are detected at very high rates, and it is still unclear what differences in etiology cause sleep disorders in patients diagnosed with ADHD today. In this study, it is aimed to examine the relationship between sleep problems in children with ADHD and serum levels of DHA, EPA, and Phosphatidylserine. In case of a significant difference between the levels of parameters examined in our study, it will be beneficial in terms of applying complementary interventions when arranging the treatments of patients diagnosed with ADHD with sleep disorders in clinical practice.

Method: The research was conducted at the Department of Child and Adolescent Psychiatry of Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine Polyclinic between February 2023 and February 2024. The sample of the study consisted of 50 patients aged between 7 and 13 years who were diagnosed with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) during a clinical psychiatric interview conducted using the "Emotional Disorders and Schizophrenia Interview Schedule for School-Age Children - Present and Lifetime Version (ED-SIS-PL)" at the Manisa Celal Bayar University Department of Child and Adolescent Psychiatry Polyclinic and who met the inclusion criteria for the study. Subsequently, the "Children's Sleep Disturbance Scale (CSDS)" was administered to the families of the patient group, and 25 patients with a cutoff score of 39 or higher were classified as "Children with ADHD diagnosed with sleep disorder," while 25 patients with a cutoff score below 39 were classified as "Children with ADHD diagnosed without sleep disorder." The control group consisted of 30 children aged 7 to 13 years who met the inclusion criteria for the study and volunteered, along with their parents. Three survey forms were given to the children to fill out, two to the families, and one to the teachers. The forms given to the children were "Sociodemographic Data Form," "Children's Anxiety Screening Scale (CASS)," and "Child Depression Inventory (CDI)." The forms given to the

families were "Turgay DSM-IV Disruptive Behavior Disorders Rating Scale" and "Children's Sleep Disturbance Scale (CSDS)." The form given to the teachers was "Turgay DSM-IV Disruptive Behavior Disorders Rating Scale." On the day of psychometric assessment, approximately 10 ml of venous blood was drawn from the cases constituting the ADHD and control groups, centrifuged, and serum/plasma samples were separated. The samples were stored at -80°C until the analysis day. After all samples were collected, the levels of DHA, EPA, and Phosphatidylserine were examined using the ELISA method.

Results: In our study, no relationship was found between serum levels of DHA, EPA, and Phosphatidylserine in individuals with ADHD and the control group. No relationship was found between serum levels of DHA, EPA, and Phosphatidylserine in individuals with ADHD with sleep problems compared to those without sleep problems. A statistically significant positive correlation was found between Phosphatidylserine and DHA. A statistically significant negative correlation was found between Phosphatidylserine and total scores on the Children's Depression Inventory (CDI) for children.

Conclusions: To understand the role of parameters such as DHA, EPA, and Phosphatidylserine, which are thought to be associated with sleep, in the etiopathogenesis of sleep disturbances in ADHD, and to use them as complementary interventions in the treatment of patients diagnosed with ADHD with sleep disorders, there is a need for further studies with larger samples addressing the limitations in our study.

Keywords: ADHD, sleep, EPA, DHA, phosphatidylserine, omega-3, PUFA

9.KAYNAKÇA

1.Rajaprakash M, Leppert ML. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Pediatr Rev. 2022; 43(3): 135-147.

2. Sung V, Hiscock H, Sciberras E, et al. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: prevalence and the effect on the child and family. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008; 162(4): 336-42.

3. Martin CA, Papadopoulos N, Chellew T, et al. Associations between parenting stress, parent mental health and child sleep problems for children with ADHD and ASD: Systematic review. Res Dev Disabil. 2019; 93: 103463.

4. Zaloga GP. Narrative Review of *n*-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation upon Immune Functions, Resolution Molecules and Lipid Peroxidation. Nutrients. 2021; 13(2): 662.

5. Innis SM. The role of dietary n-6 and n-3 fatty acids in the developing brain. Dev Neurosci. 2000; 22(5-6): 474-80.

6. Chalon S. Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2006; 75(4-5): 259-69.

7. Hibbeln JR, Ferguson TA, Blasbalg TL. Omega-3 fatty acid deficiencies in neurodevelopment, aggression and autonomic dysregulation: opportunities for intervention. Int Rev Psychiatry. 2006; 18(2): 107-18.

8. McGinty DT. Serotonin and Sleep: Molecular, Functional, and Clinical Aspects. Sleep. 2009; 32(5): 699–700.

9. Lavialle M, Champeil-Potokar G, Alessandri JM, et al. An (n-3) polyunsaturated fatty acid-deficient diet disturbs daily locomotor activity, melatonin rhythm, and striatal dopamine in Syrian hamsters. J Nutr. 2008; 138(9): 1719-24.

10. Gazzah N, Gharib A, Delton I, et al. Effect of an n-3 fatty acid-deficient diet on the adenosine-dependent melatonin release in cultured rat pineal. J Neurochem. 1993; 61(3): 1057-63.

11. Svennerholm L. Distribution and fatty acid composition of phosphoglycerides in normal human brain. J Lipid Res. 1968; 9(5): 570-9.

12. Starks MA, Starks SL, Kingsley M, et al. The effects of phosphatidylserine on endocrine response to moderate intensity exercise. J Int Soc Sports Nutr. 2008 Jul 28; 5: 11.

13. Komori T. The Effects of Phosphatidylserine and Omega-3 Fatty Acid-Containing Supplement on Late Life Depression. Ment Illn. 2015; 7(1): 5647.

14. Rakel D. Integrative Medicine, 3rd edition: Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012.

15. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2013.

16. Barkley RA, Peters H. The earliest reference to ADHD in the medical literature? Melchior Adam Weikard's description in 1775 of "attention deficit" (Mangel der Aufmerksamkeit, Attentio Volubilis). J Atten Disord. 2012; 16(8): 623-30.

17. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. Atten Defic Hyperact Disord. 2010; 2(4): 241-55.

18. Still GF. Some abnormal psychical conditions in children: excerpts from three lectures. J Atten Disord. 2006; 10(2): 126-36.

19. Stubbe DE. Attention-deficit/hyperactivity disorder overview. Historical perspective, current controversies, and future directions. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2000; 9(3): 469-79.

20. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

21. Epstein JN, Loren RE. Changes in the Definition of ADHD in DSM-5: Subtle but Important. Neuropsychiatry (London). 2013; 3(5): 455-458.

22. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

23. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. Am J Psychiatry. 2007; 164(6): 942-8.

24. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. Neurotherapeutics. 2012; 9(3): 490-9.

25. Sayal K, Prasad V, Daley D, et al. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. Lancet Psychiatry. 2018; 5(2): 175-186.

26. Erskine HE, Ferrari AJ, Nelson P, et al. Epidemiological modelling of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder for the Global Burden of Disease Study 2010. J Child Psychol Psychiatry. 2013; 54(12): 1263-74.

27. Breton JJ, Bergeron L, Valla JP, et al. Quebec child mental health survey: prevalence of DSM-III-R mental health disorders. J Child Psychol Psychiatry. 1999; 40(3): 375-84.

28. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. Eur J Pediatr. 2007; 166(2): 117-23.

29. Ercan ES, Kandulu R, Uslu E, et al. Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year longitudinal study. Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 2013; 7(1): 30.

30. Erşan EE, Doğan O, Doğan S, et al. The distribution of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in school age children in Turkey. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2004; 13(6): 354-61.

31. Faraone SV, Biederman J. Is attention deficit hyperactivity disorder familial? Harv Rev Psychiatry. 1994; 1(5): 271-87.

32. Mick E, Faraone SV. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2008; 17(2): 261-84, vii-viii.

33. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, et al. Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically and pediatrically referred samples. Arch Gen Psychiatry. 1992; 49(9): 728-38.

34. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. Mol Psychiatry. 2019; 24(4): 562-575.

35. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry. 2005; 57(11): 1313-23.

36. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, et al. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2000; 39(11): 1432-7.

37. Faraone SV, Doyle AE, Mick E, et al. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry. 2001; 158(7): 1052-7.

38. Coghill D, Banaschewski T. The genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. Expert Rev Neurother. 2009; 9(10): 1547-65.

39. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. Hum Genet. 2009; 126(1): 51-90.

40. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry. 2005; 57(11): 1313-23.

41. Demontis D, Walters RK, Martin J, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. Nat Genet. 2019; 51(1): 63-75.

42. Li Z, Chang SH, Zhang LY, et al. Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: a review. Psychiatry Res. 2014; 219(1): 10-24.

43. Ercan ES, Bilaç Ö, Perçinel Yazıcı İ. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Güncel yaklaşımlar ve Temel Kavramlar. 2020, Akademisyen Kitabevi, Ankara.

44. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. JAMA. 2002; 288(14): 1740-8.

45. Greven CU, Bralten J, Mennes M, et al. Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. JAMA Psychiatry. 2015; 72(5): 490-9.

46. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. Lancet Psychiatry. 2017; 4(4): 310-9.

47. Norman LJ, Carlisi C, Lukito S, et al. Structural and Functional Brain Abnormalities in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder: A Comparative Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2016; 73(8): 815-25.

48. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, et al. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. Am J Psychiatry. 2012; 169(10): 1038-55.

49. Hart H, Radua J, Mataix-Cols D, et al. Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). Neurosci Biobehav Rev. 2012; 36(10): 2248-56.

50. Peterson BS, Potenza MN, Wang Z, et al. An FMRI study of the effects of psychostimulants on default-mode processing during Stroop task performance in youths with ADHD. Am J Psychiatry. 2009; 166(11): 1286-94.

51. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. Ambul Pediatr. 2007; 7(1 Suppl): 73-81.

52. Stahl, S.M. Essential Psychopharmocology neuroscientific basis and practical applications. 2th Edition. Cambridge University Press 2000.

53. Sagvolden T, Johansen EB, Aase H, et al. A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. Behav Brain Sci. 2005; 28(3): 397-419; discussion 419-68.

54. Arnsten A, Castellanos FX. Neurobiology of attention regulation and its disorders In: Martin A, Scahill L, Kratochvil CJ (eds), Pediatric Psychopharmacology, The Oxford Press, New York, 2010, pp.95-107.

55. Stahl SM. Neurotransmission of cognition, part 3. Mechanism of action of selective NRIs: both dopamine and norepinephrine increase in prefrontal cortex. J Clin Psychiatry. 2003; 64(3): 230-1.

56. Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry. 2005; 57(11): 1385-90.

57. Thapar A, Cooper M, Jefferies R, Stergiakouli E. What causes attention deficit hyperactivity disorder? Arch Dis Child. 2012; 97(3): 260-5.

58. Froehlich TE, Anixt JS, Loe IM, et al. Update on environmental risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. Curr Psychiatry Rep. 2011; 13(5): 333-44.

59. Weiss M, Murray C. Assessment and management of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. CMAJ. 2003; 168(6): 715-22.

60. Emser TS, Johnston BA, Steele JD, et al. Assessing ADHD symptoms in children and adults: evaluating the role of objective measures. Behav Brain Funct. 2018; 14(1): 11.

61. Motavalli Mukaddes N, Ercan ES. Nörogelişimsel Bozukluklar. Nobel Tıp Kitapevi, 2018, İstanbul.

62. Magnus W, Nazir S, Anilkumar AC, et al. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.

63. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Sep.

64. Coşkun M., Kaya İ. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Diğer Komorbid Durumlar. Türkiye Klinikleri Çocuk Psikiyatrisi 2015; 1(1): 68-76.

65. Barkley RA. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment. Fourth edition. The Guilford Press, New York, SAD. 2014:52-74, 116-130, 140-158, 223-298.

66. Masi L, Gignac M. ADHD and comorbid disorders in childhood psychiatric problems, medical problems, learning disorders and developmental coordination disorder. Clin Psychiatry. 2015; 1: 5.

67. Tung I, Li JJ, Meza JI, et al. Patterns of Comorbidity Among Girls With ADHD: A Meta-analysis. Pediatrics. 2016; 138(4): e20160430.

68. Juretić Z, Bujas Petković Z, Ercegović N. Poremećaj pozornosti/ hiperkinetski poremećaj u djece i mladeži. Paediatria Croatia. 2011; 55: 61-67.

69. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. Leicester (UK): British Psychological Society (UK); 2009.

70. Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, et al. British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2014; 28(3): 179-203.

71. Caye A, Swanson JM, Coghill D, et al. Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. Mol Psychiatry. 2019; 24(3): 390-408.

72. Wilens TE. Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychopharmacol. 2008; 28(3 Suppl 2): S46-53.

73. Swanson CJ, Perry KW, Koch-Krueger S, et al. Effect of the attention deficit/hyperactivity disorder drug atomoxetine on extracellular concentrations of norepinephrine and dopamine in several brain regions of the rat. Neuropharmacology. 2006; 50(6): 755-60.

74. Learned-Coughlin SM, Bergström M, Savitcheva I, et al. In vivo activity of bupropion at the human dopamine transporter as measured by positron emission tomography. Biol Psychiatry. 2003; 54(8): 800-5.

75. Goodman R, Ford T, Richards H, et al. The Development and Well-Being Assessment: description and initial validation of an integrated assessment of child and adolescent psychopathology. J Child Psychol Psychiatry. 2000; 41(5): 645-55.

76. Schmitt KC, Reith ME. The atypical stimulant and nootropic modafinil interacts with the dopamine transporter in a different manner than classical cocaine-like inhibitors. PLoS One. 2011; 6(10): e25790.

77. Joseph A, Ayyagari R, Xie M, et al. Comparative efficacy and safety of attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacotherapies, including guanfacine extended release: a mixed treatment comparison. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2017; 26(8): 875-97.

78. Roskell NS, Setyawan J, Zimovetz EA, et al. Systematic evidence synthesis of treatments for ADHD in children and adolescents: indirect treatment

comparisons of lisdexamfetamine with methylphenidate and atomoxetine. Curr Med Res Opin. 2014; 30(8): 1673-85.

79. Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Aleardi M. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. MedGenMed. 2006; 8(4): 4.

80. Wolraich M, Brown L, Brown RT, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Pediatrics. 2011; 128(5): 1007-22.

81. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. Leicester (UK): British Psychological Society (UK); 2009.

82. Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, et al; British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2014; 28(3): 179-203.

83. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. PLoS One. 2017; 12(7): e0180355.

84. Liu Q, Zhang H, Fang Q, et al. Comparative efficacy and safety of methylphenidate and atomoxetine for attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Meta-analysis based on head-to-head trials. J Clin Exp Neuropsychol. 2017; 39(9): 854-65.

85. Handen BL, Aman MG, Arnold LE, et al. Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2015; 54(11): 905-15.

86. Bangs ME, Emslie GJ, Spencer TJ, et al. Efficacy and safety of atomoxetine in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and major depression. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2007; 17(4): 407-20.

87. Hazell PL, Stuart JE. A randomized controlled trial of clonidine added to psychostimulant medication for hyperactive and aggressive children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2003; 42(8): 886-94.

88. Sallee FR, Kollins SH, Wigal TL. Efficacy of guanfacine extended release in the treatment of combined and inattentive only subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2012; 22(3): 206-14.

89. Kutlu A, Durak FS. "Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda tedavi yaklaşımları: bütünleyici yaklaşımlar." Turkiye Klinikleri J Child Psychiatry-Special Topics 2015; 1: 87-95.

90. Özbay SY, Bilici M. Uykunun nörobiyolojisi ve fizyolojisi. Uyku Bozukluklarının Tanı ve Tedavisi. Journal Psychiatr Assos Turkey Contin Educ. 2016; 6(2): 89–95.

91. İtil O. Uyku Bozuklukları Sınıflaması. Türk Toraks Derneği Okulu 11Yıllık Kongre Kursları Poyraz Tıbbi Yayıncılık, Ankara. 2008; 423-7.

92. Berntson GG, Shafi R, Sarter M. Specific contributions of the basal forebrain corticopetal cholinergic system to electroencephalographic activity and sleep/waking behaviour. Eur J Neurosci. 2002; 16(12): 2453-61.

93. Deurveilher S, Semba K. Basal forebrain regulation of cortical activity and sleep-wake states: Roles of cholinergic and non-cholinergic neurons. Sleep Biol Rhythms. 2011; 9: 65-70.

94. Anaclet C, Pedersen NP, Ferrari LL, et al. Basal forebrain control of wakefulness and cortical rhythms. Nat Commun. 2015; 6: 8744.

95. Irmak SO, de Lecea L. Basal forebrain cholinergic modulation of sleep transitions. Sleep. 2014; 37(12): 1941-51.

96. Jang SH, Kwon HG. The ascending reticular activating system from pontine reticular formation to the hypothalamus in the human brain: a diffusion tensor imaging study. Neurosci Lett. 2015; 590: 58-61.

97. Hyde J, Garcia-Rill E. Ascending Projections of the RAS. In: Waking and the Reticular Activating System in Health and Disease. Garcia-Rill E (ed.) Academic Press, San Diego, 2015, pp.107-128.

98. Coulon P, Budde T, Pape H. The sleep relay-the role of the thalamus in central and decentral sleep regulation. Pflugers Arch. 2012; 463: 53-71.

99. Moore R.Suprachiasmatic nucleus in sleep-wake regulation. Sleep Med. 2007; 8 (Suppl 3): S27–S33.

100. Yamashita T, Yamanaka A. Lateral hypothalamic circuits for sleep-wake control. Curr Opin Neurobiol. 2017; 44: 94-100.

101. Fujita A, Bonnavion P, Wilson MH, et al. Hypothalamic Tuberomammillary Nucleus Neurons: Electrophysiological Diversity and Essential Role in Arousal Stability. J Neurosci. 2017; 37(39): 9574-92.

102. Gaus SE, Strecker RE, Tate BA, et al. Ventrolateral preoptic nucleus contains sleep-active, galaninergic neurons in multiple mammalian species. Neuroscience. 2002; 115(1): 285-94.

103. Saper CB, Cano G, Scammell TE. Homeostatic, circadian, and emotional regulation of sleep. J Comp Neurol. 2005; 493(1): 92-8.

104. Lu J, Greco MA, Shiromani P, et al. Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. J Neurosci. 2000; 20(10): 3830-42.

105. Oh J, Petersen C, Walsh CM, et al. The role of co-neurotransmitters in sleep and wake regulation. Mol Psychiatry. 2019; 24(9): 1284-295.

106. Watson CJ, Lydic R, Baghdoyan HA. Sleep duration varies as a function of glutamate and GABA in rat pontine reticular formation. J Neurochem. 2011; 118(4): 571-80.

107. Gompf HS, Anaclet C. The neuroanatomy and neurochemistry of sleep-wake control. Curr Opin Physiol. 2020; 15: 143-51.

108. Krueger JM, Clinton JM, Winters BD, et al. Involvement of cytokines in slow wave sleep. Prog Brain Res. 2011; 193: 39-47.

109. Liu Z, Wang F, Tang M, et al. Amyloid β and tau are involved in sleep disorder in Alzheimer's disease by orexin A and adenosine A(1) receptor. Int J Mol Med. 2019; 43(1): 435-42.

110. Passani MB, Giannoni P, Bucherelli C, et al. Histamine in the brain: beyond sleep and memory. Biochem Pharmacol. 2007; 73(8): 1113-22.

111. Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. J Biol Rhythms. 2006; 21(6): 482-93.

112. McCarley RW. Neurobiology of REM and NREM sleep. Sleep Med. 2007; 8(4): 302-30.

113. España RA, Scammell TE. Sleep neurobiology from a clinical perspective. Sleep. 2011; 34(7): 845-58.

114. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature. 2005; 437(7063): 1257-63.

115. Falup-Pecurariu C, Diaconu Ș, Țînț D,et al. Neurobiology of sleep (Review). Exp Ther Med. 2021; 21(3): 272.

116. McKenna J, Zielinski M, McCarley R. Neurobiology of REM Sleep, NREM Sleep Homeostasis, and Gamma Band Oscillations. In: Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations and Clinical Aspects. Chokroverty S (ed.) Springer, New York, 2017, pp.55-68.

117. Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research. Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem. Colten HR, Altevogt BM, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2006.

118. Zepelin H, Siegel JM, Tobler I. Mammalian sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2005. pp. 91-100.

119. Carskadon M, Dement W. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. pp. 13-23.

120. Carskadon M, Dement W. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. pp. 13-23.

121. Gais S, Mölle M, Helms K, Born J. Learning-dependent increases in sleep spindle density. J Neurosci. 2002; 22(15): 6830-4.

122. Bader G, Gillberg C, Johnson M, et al. Activity and sleep in children with ADHD. Sleep. 2003; 26: A136.

123. Cortese S, Ivanenko A, Ramtekkar U, et al. Sleep disorders in children and adolescents: a practical guide. IACAPAP Textb child Adolesc Ment Heal. 2013; 52(3): 321-3.

124. Perdahlı Fiş N, Arman A, Ay P, et al. Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketinin Türkçe Geçerliliği ve Güvenilirliği. 2010; 11: 151-60.

125. Ağargün, M Y, Kara, H, Anlar Ö. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Geçerliği ve Güvenilirliği. Türk Psikiyatr Derg. 1996; 7: 107-15.

126. Öner P, Barut Y, Öner Ö, et al. Çocuklarda uyku ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirliği. Klin Psikofarmakol Bul. 2009; 19(4): 382-95.

127. Ogundele MO, Yemula C. Management of sleep disorders among children and adolescents with neurodevelopmental disorders: A practical guide for clinicians. World J Clin Pediatr. 2022; 11(3): 239-52.

128. Owens JA. Epidemiology of sleep disorders during childhood. In: Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH, editors. Principles and Practices of Pediatric Sleep Medicine. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005. pp. 27-33.

129. Blunden S, Lushington K, Lorenzen B, et al. Are sleep problems under-recognised in general practice? Arch Dis Child. 2004; 89(8): 708-12.

130. Smedje H, Broman JE, Hetta J. Parents' reports of disturbed sleep in 5-7-year-old Swedish children. Acta Paediatr. 1999; 88(8): 858-65.

131. Fallone G, Owens JA, Deane J. Sleepiness in children and adolescents: clinical implications. Sleep Med Rev. 2002; 6(4): 287-306.

132. Quach J, Hiscock H, Canterford L, et al. Outcomes of child sleep problems over the school-transition period: Australian population longitudinal study. Pediatrics. 2009; 123(5): 1287-92.

133. Ward TM, Archbold K, Lentz M, et al. Sleep disturbance, daytime sleepiness, and neurocognitive performance in children with juvenile idiopathic arthritis. Sleep. 2010; 33(2): 252-9.

134. Nosetti L, Zaffanello M, Katz ES, et al. Twenty-year follow-up of children with obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med. 2022; 18(6): 1573-81.

135. Ali NJ, Pitson D, Stradling JR. Sleep disordered breathing: effects of adenotonsillectomy on behaviour and psychological functioning. Eur J Pediatr. 1996; 155(1): 56-62.

136. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, et al. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159 (5 Pt 1):1527-32.
137. Mindell JA, Kuhn B, Lewin DS, et al. American Academy of Sleep Medicine. Behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. Sleep. 2006; 29(10): 1263-76.
138. Owens JA, Spirito A, McGuinn M, et al. Sleep habits and sleep disturbance in elementary school-aged children. J Dev Behav Pediatr. 2000; 21(1): 27-36.
139. Archbold KH, Pituch KJ, Panahi P, et al. Symptoms of sleep disturbances among children at two general pediatric clinics. J Pediatr. 200; 140(1): 97-102.
140. Johnson EO, Roth T, Schultz L, et al. Epidemiology of DSM-IV insomnia in adolescence: lifetime prevalence, chronicity, and an emergent gender difference. Pediatrics. 2006; 117(2): e247-56.
141. Roberts RE, Roberts CR, Duong HT. Chronic insomnia and its negative consequences for health and functioning of adolescents: a 12-month prospective study. J Adolesc Health. 2008; 42(3): 294-302.
142. Liu X, Liu L, Owens JA, Kaplan DL. Sleep patterns and sleep problems among schoolchildren in the United States and China. Pediatrics. 2005; 115(1 Suppl): 241-9.
143. Byrd RS, Weitzman M, Lanphear NE, et al. Bed-wetting in US children: epidemiology and related behavior problems. Pediatrics. 1996; 98(3 Pt 1): 414-9.
144. Baskin LS, Kogan BA. Handbook of Pediatric Urology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
145. Bokkala S, Napalinga K, Pinninti N, et al. Correlates of periodic limb movements of sleep in the pediatric population. Pediatr Neurol. 2008; 39(1): 33-9.
146. Picchietti DL, Underwood DJ, Farris WA, et al. Further studies on periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. Mov Disord. 1999; 14(6): 1000-7.

147. Ohayon MM, Ferini-Strambi L, Plazzi G, et al. How age influences the expression of narcolepsy. J Psychosom Res. 2005; 59(6): 399-405.

148. Corkum P, Tannock R, Moldofsky H. Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1998; 37(6): 637-46.

149. Sung V, Hiscock H, Sciberras E, et al. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: prevalence and the effect on the child and family. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008; 162(4): 336-42.

150. Van der Heijden KB, Smits MG, Gunning WB. Sleeprelated disorders in ADHD: a review. Clin Pediatr (Phila) 2005; 44: 201-10.

151. Owens J, Sangal RB, Sutton VK, et al. Subjective and objective measures of sleep in children with attention-deficit/ hyperactivity disorder. Sleep Med 2009; 10: 446-56.

152. Bullock GL, Schall U. Dyssomnia in children diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder: a critical review. Aust N Z J Psychiatry 2005; 39: 373-7.

153. Konofal E, Lecendreux M, Bouvard MP, et al. High levels of nocturnal activity in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a video analysis. Psychiatry Clin Neurosci 2001; 55: 97-103.

154. Lecendreux M, Cortese S. Sleep problems associated with ADHD: a review of current therapeutic options and recommendations for the future. Expert Rev Neurother 2007; 7: 1799-806.

155. Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE, et al. Inattention, hyperactivity, and symptoms of sleep-disordered breathing. Pediatrics 2002; 109: 449-56.

156. Konofal E. Relationship between ADHD and sleep disturbances. Advances ADHD 2008; 2: 85-94.

157. Cortese S, Faraone SV, Konofal E, et al. Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2009; 48: 894-908.

158. Johnson EO, Breslau N, Roth T, et al. Psychometric evaluation of daytime sleepiness and nocturnal sleep onset scales in a representative community sample. Biol Psychiatry 1999; 45: 764-70.

159. Cortese S, Konofal E, Lecendreux M, et al. Restless legs syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of the literature. Sleep 2005; 28: 1007-13.

160. Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 46: 894-921.

161. Corkum P, Panton R, Ironside S, et al. Acute impact of immediate release methylphenidate administered three times a day on sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Pediatr Psychol 2008; 33: 368-79.

162. Mick E, Biederman J, Jetton J, et al. Sleep disturbances associated with attention deficit hyperactivity disorder: the impact of psychiatric comorbidity and pharmacotherapy. J Child Adolesc Psychopharmacol 2000; 10: 223-31.

163. Corkum P, Moldofsky H, Hogg-Johnson S, et al. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impact of subtype, comorbidity, and stimulant medication. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999; 38: 1285-93.

164. Stein MA, Blondis TA, Schnitzler ER, et al. Methylphenidate dosing: twice daily versus three times daily. Pediatrics 1996; 98: 748-56.

165. Ahmann PA, Waltonen SJ, Olson KA, et al. Placebo-controlled evaluation of Ritalin side effects. Pediatrics 1993; 91: 1101-6.

166. Brown TE, McMullen Jr WJ. Attention deficit disorders and sleep/arousal disturbances. Ann NY Acad Sci 2001; 931: 271-86.

167. Sangal RB, Owens J, Allen AJ, et al. Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. Sleep 2006; 29: 1573-85.

168. Dyall SC. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA. Front Aging Neurosci. 2015; 7: 52.

169. Su KP, Huang SY, Chiu TH, et al. Omega-3 fatty acids for major depressive disorder during pregnancy: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry. 2008; 69: 644-51.

170. Lazzarin N, Vaquero E, Exacoustos C, et al. Low-dose aspirin and omega-3 fatty acids improve uterine artery blood flow velocity in women with

recurrent miscarriage due to impaired uterine perfusion. Fertil Steril. 2009; 92: 296-300.

171. Smith GI, Atherton P, Reeds DN, et al. Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2011; 93: 402-12.

172. Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, et al. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. Lipids. 2000; 35: 1305-12.

173. Dunstan JA, Mitoulas LR, Dixon G, et al. The effects of fish oil supplementation in pregnancy on breast milk fatty acid composition over the course of lactation: a randomized controlled trial. Pediatr Res. 2007; 62: 689-94.

174. Krauss-Etschmann S, Shadid R, Campoy C, et al. Effects of fish-oil and folate supplementation of pregnant women on maternal and fetal plasma concentrations of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid: a European randomized multicenter trial. Am J Clin Nutr. 2007; 85: 1392-400.

175. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. Nat Rev Immunol. 2008; 8: 349-61.

176. Calder PC. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. J Nutr. 2012; 142(3): 592S-599S.

177. Parletta N, Niyonsenga T, Duff J. Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Levels and Correlations with Symptoms in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Autistic Spectrum Disorder and Typically Developing Controls. PLoS One. 2016; 11(5): e0156432.

178. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, et al. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. Lancet. 2007; 369(9561): 578-85.

179. Chalon S. Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2006; 75(4-5): 259-69.

180. Chang JP, Chang SS, Yang HT, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular diseases comorbid major depressive disorder - Results from a randomized controlled trial. Brain Behav Immun. 2020; 85: 14-20.

181. Chiu CC, Su KP, Cheng TC, et al. The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008; 32(6): 1538-44.

182. Montgomery P, Burton JR, Sewell RP, et al. Low Blood Long Chain Omega-3 Fatty Acids in UK Children Are Associated with Poor Cognitive Performance and Behavior: A Cross-Sectional Analysis from the DOLAB Study. PLoS One 2013; 8: e66697.

183. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, et al. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. J Hypertens. 2002; 20: 1493-9.

184. British Nutrition Foundation. Unsaturated fatty acids: nutritional and physiological significance. London: Chapman & Hall; 1992.

185. Harris WS. N-3 fatty acids and lipoproteins: comparison of results from human and animal studies. Lipids. 1996; 31: 243-52.

186. Nestel P, Shige H, Pomeroy S, et al. The n-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increase systemic arterial compliance in humans. Am J Clin Nutr. 2002; 76: 326-30.

187. Von Schacky C. Omega-3 fatty acids: antiarrhythmic, proarrhythmic or both? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2008; 11: 94-9.

188. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. Am J Clin Nutr. 2006; 83: S1505-19.

189. Calder PC. N-3 fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. Clin Sci. 2004; 107: 1-11.

190. Calder PC, Yaqoob P. Omega-3 (n-3) fatty acids, cardiovascular disease and stability of atherosclerotic plaques. Cell Mol Biol. 2010; 56: 28-37.

191. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSIPrevenzione trial. Lancet. 1999; 354: 447-55.

192. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) investigators, effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet. 2007; 369: 1090-8.
193. SanGiovanni JP, Parra-Cabrera S, Colditz GA, et al. Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants. Pediatrics. 2000; 105: 1292-8.
194. SanGiovanni JP, Berkey CS, Dwyer JT, et al. Dietary essential fatty acids, long-chain polyunsaturated fatty acids, and visual resolution acuity in healthy fullterm infants: a systematic review. Early Hum Dev. 2000; 57: 165-88.
195. Solfrizzi V, Frisardi V, Capurso C, et al. Dietary fatty acids in dementia and predementia syndromes: epidemiological evidence and possible underlying mechanisms. Ageing Res Rev. 2010; 9: 184-99.
196. Chang JPC, Jingling L, Huang YT, Lu YJ, Su KP. Delay Aversion, Temporal Processing, and N-3 Fatty Acids Intake in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Clinical Psychological Science. 2016; 4(6): 1094-103.
197. Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL, et al. Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. Am J Clin Nutr. 1995; 62(4): 761-8.
198. Stevens L, Zhang W, Peck L, et al. EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. Lipids. 2003; 38(10): 1007-21.
199. Colter AL, Cutler C, Meckling KA. Fatty acid status and behavioural symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents: a case-control study. Nutr J. 2008; 7: 8.
200. Parletta N, Niyonsenga T, Duff J. Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Levels and Correlations with Symptoms in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Autistic Spectrum Disorder and Typically Developing Controls. PLoS One 2016; 11: e0156432.

201. Crippa A, Agostoni C, Mauri M, et al. Polyunsaturated Fatty Acids Are Associated With Behavior But Not With Cognition in Children With and Without ADHD: An Italian study. J Atten Disord 2018; 22: 971-83.

202. Hawkey E, Nigg JT. Omega-3 fatty acid and ADHD: Blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. Clin Psychol Rev. 2014; 34(6): 496-505.

203. Chang JP, Su KP, Mondelli V, et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Youths with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: a Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials and Biological Studies. Neuropsychopharmacology. 2018; 43(3): 534-45.

204. Milte CM, Parletta N, Buckley JD, et al. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, cognition, and behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized controlled trial. Nutrition 2012; 28: 670-7.

205. Gustafsson PA, Birberg-Thornberg U, Duchén K, et al. EPA supplementation improves teacher-rated behaviour and oppositional symptoms in children with ADHD. Acta Paediatr 2010; 99: 1540-9.

206. Widenhorn-Müller K, Schwanda S, Scholz E, et al. Effect of supplementation with long-chain ω-3 polyunsaturated fatty acids on behavior and cognition in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A randomized placebo-controlled intervention trial. Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids 2014; 91: 49-60.

207. Chang JPC, Su KP, Mondelli V, et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Youths with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials and Biological Studies. Neuropsychopharmacology 2018; 43: 534-45.

208. Yehuda, S, Rabinovitz, S, Mostofsky, D.I. Essential fatty acids and sleep: Mini-review and hypothesis. Med. Hypotheses 1998; 50: 139-45.

209. Ximenes da Silva A, Lavialle F, Gendrot G, et al. Glucose transport and utilization are altered in the brain of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids. J Neurochem. 2002; 81(6): 1328-37.

210. Lavialle M, Champeil-Potokar G, Alessandri JM, et al. An (n-3) polyunsaturated fatty acid-deficient diet disturbs daily locomotor activity, melatonin rhythm, and striatal dopamine in Syrian hamsters. J Nutr. 2008; 138(9): 1719-24.

211. Lafourcade M, Larrieu T, Mato S, et al. Nutritional omega-3 deficiency abolishes endocannabinoid-mediated neuronal functions. Nat Neurosci. 2011; 14(3): 345-50.

212. Lavialle M, Champeil-Potokar G, Alessandri JM, et al. An (n-3) polyunsaturated fatty acid-deficient diet disturbs daily locomotor activity, melatonin rhythm, and striatal dopamine in Syrian hamsters. J Nutr. 2008; 138(9): 1719-24.

213. Montgomery P, Burton JR, Sewell RP, et al. Fatty acids and sleep in UK children: subjective and pilot objective sleep results from the DOLAB study--a randomized controlled trial. J Sleep Res. 2014; 23(4): 364-88.

214. Fagioli I, Baroncini P, Ricour C, et al. Decrease of slow-wave sleep in children with prolonged absence of essential lipids intake. Sleep. 1989; 12(6): 495-9.

215. Hayalshi O, Matsumura H, Urade Y. Prostaglandin D syuthase is the key enzyme in the promotion of physiological sleep. J Lipid Mediat. 1993; 6: 429-31.

216. Sri Kantha S, Matsumura H, Kubo E, et al. Effects of prostaglandin D2, lipoxins and leukotrienes on sleep and brain temperature of rats. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1994; 51: 87-93.

217. Satoh S, Matsumura H, Nakajima T, et al. Promotion of sleep by prostaglandin D2 in rats made insomniac by pretreatment with para-chlorophenylalanine. Neurosci Res. 1994; 21: 41-50.

218. Pandey H P, Ram A, Matsumura H, et al. Circadian variations of prostaglandin D2, E2 and F2 alpha in the cerebrospinal fluid of anesthetized rats. Biochem Biophys Res Commun. 1995; 213: 625-9.

219. Takahata R, Matsumura H, Kantha S, et al. Intravenous administration of inorganic selenium compounds, inhibitors of prostaglandin D synthase, inhibits sleep in freely moving rats. Brain Res. 1993; 623: 65-71.

220. Murphy P J, Badia P, Myers B Let al. Nonsteriodal anti-inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans. Physiol Behav. 1994; 55: 1063-6.

221. Matsumura H, Honda K, Goh Y, et al. Awaking effect of prostaglandin E2 in freely moving rats. Brain Res. 1989; 481: 242-9.

222. Schlicker E, Fink K, Gothert M. Influence of eicosanoids on serotonin release in the rat brain: inhibition by prostaglandin E1 and E2. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1987; 335: 6464551.

223. Montgomery P, Burton JR, Sewell RP, et al. Fatty acids and sleep in UK children: subjective and pilot objective sleep results from the DOLAB study—a randomized controlled trial. J Sleep Res. 2014; 23(4): 364-88.

224. Jansen EC, Conroy DA, Burgess HJ, et al. Plasma DHA is related to sleep timing and duration in a cohort of Mexican adolescents. J Nutr 2020; 150(3): 592-8.

225. Del Brutto OH, Mera RM, Ha J-E, et al. Dietary fish intake and sleep quality: a population-based study. Sleep Med 2016; 17: 126-8.

226. Yehuda S, Rabinovitz-Shenkar S, Carasso RL. Effects of essential fatty acids in iron deficient and sleep-disturbed attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) children. Eur J Clin Nutr. 2011; 65(10): 1167-9.

227. Huss M, Völp A, Stauss-Grabo M. Supplementation of polyunsaturated fatty acids, magnesium and zinc in children seeking medical advice for attention-deficit/hyperactivity problems - an observational cohort study. Lipids Health Dis. 2010; 24; 9: 105.

228. Cheruku SR, Montgomery-Downs HE, Farkas SL, et al. Higher maternal plasma docosahexaenoic acid during pregnancy is associated with more mature neonatal sleep-state patterning. Am J Clin Nutr. 2002; 76(3): 608-13.

229. van Meer G, Voelker DR, Feigenson GW. Membrane lipids: where they are and how they behave. Nat Rev Mol Cell Biol 2008; 9: 112-24.

230. Kobayashi T, Beuchat MH, Chevallier J, et al. Separation and characterization of late endosomal membrane domains. J Biol Chem 2002; 277: 32157-64.

231. Coniglio JG, Grogan WM Jr, Rhamy RK. Lipids of human testes removed at orchidectomy. J Reprod Fertil 1974; 41: 67-73.

232. Svennerholm L. Distribution and fatty acid composition of phosphoglycerides in normal human brain. J Lipid Res 1968; 9: 570-9.

233. Kimura AK, Kimura T. Phosphatidylserine biosynthesis pathways in lipid homeostasis: Toward resolution of the pending central issue for decades. The FASEB Journal. 2021; 35: e21177.

234. Pepeu G, Pepeu IM, Amaducci L. A Review of Phosphatidylserine Pharmacologıcal and Clinical Effects. Is Phosphatidylserine A Drug For The Ageing Brain? Pharmacological Research. 1996; 33(2): 73-80.

235. Hirayama S, Masuda Y, Rabeler R. Effect of phosphatidylserine administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. Agro Food Industry Hı-Tech. 2006; 5: 16-20.

236. Hirayama S, Terasawa K, Rabeler R, et al. The effect of phosphatidylserine administration on memory and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Hum Nutr Diet, 2014; 27(2): 284-91.

237. Kim HY, Huang BX, Spector AA. Phosphatidylserine in the brain: metabolism and function. Progress in Lipid Research. 2014; 56: 1-18.

238. Glade MJ, Smith K. Phosphatidylserine and the human brain. Nutrition, 2015; 31: 781-6.

239. Jäger R, Purpura M, Kingsley M. Phospholipids and sports performance. J Int Soc Sports Nutr 2007; 4: 5.

240. Schreiber S, Kampf-Sherf O, Gorfine M, et al. An open trial of plant-source derived phosphatydilserine for treatment of age-related cognitive decline. Isr J Psychiatry Relat Sci. 2000; 37(4): 302-7.

241. Kim HY, Huang BX, Spector AA. Phosphatidylserine in the brain: metabolism and function. Prog Lipid Res. 2014; 56: 1-18.

242. Sinforiani E, Agostinis C, Merlo P, et al. Cognitive decline in ageing brain. Therapeutic approach with phosphatidylserine. Clin Trials J 1987; 24: 115-25.

243. Caffara P, Santamaria V. The effects of phosphatidylserine in patients with mild cognitive decline. An open trial. Clin Trials J 1987; 24: 109-14.

244. Schreiber S, Kampf-Sherf O, Gorfine M, et al. An open trial of plant-source derived phosphatidylserine for treatment of age-related cognitive decline. Isr J Psychiatry Relat Sci 2000; 37: 302-7.

245. Cenacchi T, Bertoldin T, Farina C, et al. Cognitive decline in the elderly: a double blind, placebo-controlled multicenter study on efficacy of phosphatidylserine administration. Aging Clin Exp Res 1993; 5: 123-33.

246. Palmieri G, Palmieri R, Inzoli MR, et al. Double-blind controlled trial of phosphatidylserine in patients with senile mental deterioration. Clin Trials J 1987; 24: 73-83.

247. Maggioni M, Picotti GB, Bondiolotti GP, et al. Effects of phosphatidylserine therapy in geriatric patients with depressive disorders. Acta Psychiatr Scand 1990; 81: 265-70.

248. Caffara P, Santamaria V. The effects of phosphatidylserine in patients with mild cognitive decline. An open trial. Clin Trials J 1987; 24: 109-14.

249. Heiss WD, Kessler J, Mielke R, et al. Long-term effects of phosphatidylserine, pyritinol, and cognitive training in Alzheimer's disease. Dementia 1994; 5: 88-98.

250. Heiss WD, Kessler J, Slansky I, et al. Activation PET as an instrument to determine therapeutic efficacy in Alzheimer's disease. Ann NY Acad Sci 1993; 695: 327-31.

251. Hirayama H, Masuda Y, Rabeler R. Effect of phosphatidylserine administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. Agro Food Ind Hi-Tech. 2006; 5: 16-20.

252. Vaisman N, Kaysar N, Zaruk-Adasha Y, et al. Correlation between changes in blood fatty acid composition and visual sustained attention performance in children with inattention: effect of dietary n-3 fatty acids containing phospholipids. Am J Clin Nutr. 2008; 87(5): 1170-80.

253. Manor I, Magen A, Keidar D, et al. The effect of phosphatidylserine containing Omega3 fatty-acids on attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children: a double-blind placebo-controlled trial, followed by an open-label extension. Eur Psychiatry. 2012; 27(5): 335-42.

254. Hirayama S, Terasawa K, Rabeler R, et al. The effect of phosphatidylserine administration on memory and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Hum Nutr Diet. 2014; 27 Suppl 2: 284-91.

255. Pepeu G, Pepeu IM, Amaducci L. A review of phosphatidylserine pharmacological and clinical effects. Is phosphatidylserine a drug for the ageing brain? Pharmacol Res. 1996; 33(2): 73-80.

256. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997; 36(7): 980-8.

257 Gökler B, Ünal F, Pehlivantürk B, et al. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozukluklar ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi -Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli- Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenirliği. 150 Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg. 2004; 11: 109-16.

258. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroğlu F, et al. Reliability and validity of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version, DSM-5 November 2016-Turkish adaptation (K-SADS-PL-DSM5-T). Turk Psikiyatr Derg. 2019; 30(1): 42-50.

259. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, et al. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. J Sleep Res 1996; 5: 251-61.

260. Kovacs M. The Children's Depression Inventory (CDI), Psychopharmacol Bull 1981; 21: 995-8.

261. Öy B. Çocuklar için depresyon ölçeği: Geçerlik ve güvenirlik çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi 1991; 2: 132-7.

262. Birmaher B, Brent DA, Chiappetta L, et al. Psychometric properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): a replication study. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry 1999; 38(10): 1230-6.

263. Karaceylan Çakmakçı F. Çocuklarda Anksiyete Bozukluklarını Tarama Ölçeği geçerlik ve güvenirlik çalışması. Unpublished Expertise Thesis, Department of child and adolescent psychiatry Kocaeli University, Faculty of Medicine, Kocaeli. 2004.

264. Şişman FN, Kadıoğlu H, Ergün A, et al. Okul Çocuklarında Somatizasyon ve Somatik Belirtiler Nedeniyle Okul Revirine Başvuru Durumu. Journal of Psychiatric Nursing 2013; 4(3): 131-6.

265 Turgay A. Disruptive behavior disorders: child and adolescent screening and rating scales for children, adolescents, parents and teachers. West Blomfield (Michigan): Integrative Therapy Institute Publication; 1994.

266. Ercan ES, Amado S, Somer O, Cıkoğlu S. Development of A Test Battery for the Assessment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Turkish J Child Adolesc Ment Heal. 2001; 8: 132-44.

267. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. European Journal of Pediatrics 2007; 166: 117-23.

268. Russell G, Ford T, Rosenberg R, et al. The association of attention deficit hyperactivity disorder with socioeconomic disadvantage: alternative explanations and evidence. J Child Psychol Psychiatry 2014; 55: 436-45.

269. Zablotsky B, Black LI. Prevalence of Children Aged 3-17 Years With Developmental Disabilities, by Urbanicity: United States, 2015-2018. Natl Health Stat Report 2020; 139: 1-7.

270. Hegelund ER, Flensborg-Madsen T, Vassard D, et al. Parental socioeconomic position and risk of ADHD in offspring: a cohort study of 9648 individuals in Denmark 1976–2013. Eur Child Adolesc Psychiatry 2019; 28: 685-93.

271. Dinleyici M, Carman KB, Ozturk E, Sahin-Dagli F. Media Use by Children, and Parents' Views on Children's Media Usage. Interact J Med Res. 2016; 5(2): e18.

272. Korea Information Society Promotion Agency. Analysis of Cell Phone Retention and Usage Behavior of Children and Adolescents. Seoul, Korea: KIDIS STAT Report; 2019.

273. Ko C-H, Yen J-Y, Yen C-F, et al. The association between Internet addiction and psychiatric disorder: a review of the literature. Eur Psychiatr. 2012; 27: 1-8.

274. Lee HC, Hong MH, Oh CK, et al. Smart-phone addiction, depression/anxiety, and self-esteem with attention-deficit hyperactivity disorder in Korean children. J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry 2015; 26(3): 159-64.

275. Zakaria H, Hussain I, Zulkifli NS, et al. Internet addiction and its relationship with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptoms, anxiety and stress among university students in Malaysia. PLoS One. 2023; 18(7): e0283862.

276. Smith A, Stewart D, Peled M, Poon C, Saewyc E. A picture of health: highlights from the 2008 BC Adolescent Health Survey. Vancouver: McCreary Centre Society; 2009.

277. Beard KW. Internet addiction: a review of current assessment techniques and potential assessment questions. Cyberpsychol Behav. 2005; 8(1): 7-14.

278. Ko CH, Yen JY, Yen CF, et al. The association between Internet addiction and psychiatric disorder: a review of the literature. Eur Psychiatry. 2012; 27(1): 1-8.

279. Rubia K, Smith AB, Brammer MJ, et al. Abnormal brain activation during inhibition and error detection in medication-naive adolescents with ADHD. Am J Psychiatry. 2005; 162(6): 1067-75.

280. Kruk J, Aboul-Enein BH, Duchnik E. Exercise-induced oxidative stress and melatonin supplementation: current evidence. J Physiol Sci. 2021; 71(1): 27.

281. Alnawwar MA, Alraddadi MI, Algethmi RA, et al. The Effect of Physical Activity on Sleep Quality and Sleep Disorder: A Systematic Review. Cureus. 2023; 15(8): e43595.

282. Angold A, Costello EJ, Erkanli A: Comorbidity. J Child Psychol Psychiatry 1999; 40: 57-87.

283. Riemann D, Schnitzler M, Hohagen F, et al. Depression and sleep--the status of current research. Fortschr Neurol Psychiatr.1994; 62: 458-78.

284. Bird H, Gould M, Staghezza-Jaramillo B. The comorbidity of ADHD in a community sample of children aged 6 through 16 years. J Child and Family Studies 1990; 3: 365-378.

285. Elia J, Ambrosini P, Berrettini W. ADHD characteristics: I. Concurrent co-morbidity patterns in children and adolescents. Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2008; 2: 15.

286. Chase RM, Pincus DB. Sleep-related problems in children and adolescents with anxiety disorders. Behavioral Sleep Medicine 2011; 9: 224-36.

287. Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL, et al. Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. Am J Clin Nutr. 1995; 62(4): 761-8.

288. Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL, Abate ML, Watkins BA, Lipp SR, Burgess JR. Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. Am J Clin Nutr. 1995; 62(4): 761-8.

289. Stevens L, Zhang W, Peck L, et al. EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. Lipids. 2003; 38(10): 1007-21.

290. Colter AL, Cutler C, Meckling KA. Fatty acid status and behavioural symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents: a case-control study. Nutr J. 2008; 7: 8.

291. Gow RV, Vallee-Tourangeau F, Crawford MA, et al. Omega-3 fatty acids are inversely related to callous and unemotional traits in adolescent boys with attention deficit hyperactivity disorder. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2013; 88(6): 411-8

292. Spahis S, Vanasse M, Bélanger SA, et al. Lipid profile, fatty acid composition and pro- and anti-oxidant status in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2008; 79(1-2): 47-53.

293. Crowe FL, Skeaff CM, Green TJ, et al. Serum n-3 long-chain PUFA differ by sex and age in a population-based survey of New Zealand adolescents and adults. Br J Nutr. 2008; 99(1): 168-74.

294. Gil-Campos M, del Carmen Ramírez-Tortosa M, Larqué E, et al. Metabolic syndrome affects fatty acid composition of plasma lipids in obese prepubertal children. Lipids. 2008; 43(8): 723-32.

295. Thompson RL, Pyke S, Scott EA, et al. Cigarette smoking, polyunsaturated fats, and coronary heart disease. Ann N Y Acad Sci. 1993; 686: 130-8; discussion 138-9.

296. Lutter CK, Rivera JA. Nutritional status of infants and young children and characteristics of their diets. J Nutr. 2003; 133(9): 2941S-9S.

297. Lavialle M, Champeil-Potokar G, Alessandri JM, et al. An (n-3) polyunsaturated fatty acid-deficient diet disturbs daily locomotor activity, melatonin rhythm, and striatal dopamine in Syrian hamsters. J Nutr. 2008; 138: 1719-24.

298. Sarda N., Gazzah N., Gharib A, et al. Dietary n-3 fatty acids modulate the melatonin in the rat pineal gland; Proceedings of the 8th International Conference on Prostaglandins and Related Compounds; Montreal, QC, Canada. 1992; p.12.

299. Zaouali-Ajina M, Gharib A, Durand G, et al. Dietary docosahexaenoic acid-enriched phospholipids normalize urinary melatonin excretion in adult (n-3) polyunsaturated fatty acid-deficient rats. J Nutr. 1999; 129: 2074-80.

300. Xin W., Wei W., Li X.-Y. Short-term effects of fish-oil supplementation on heart rate variability in humans: A meta-analysis of randomized controlled trials. Am. J. Clin. Nutr. 2013; 97: 926-35.

301. Baharav A, Kotagal S, Gibbons V, et al. Fluctuations in autonomic nervous activity during sleep displayed by power spectrum analysis of heart rate variability. Neurology. 1995; 45: 1183-7.

302. Matsumura H, Honda K, Goh Y, et al. Awaking effect of prostaglandin E2 in freely moving rats. Brain Res. 1989; 481: 242-9.

303. Moonen HJJ, Dommels YEM, van Zwam M, et al. Effects of polyunsaturated fatty acids on prostaglandin synthesis and cyclooxygenase-

mediated DNA adduct formation by heterocyclic aromatic amines in human adenocarcinoma colon cells. Mol Carcinog. 2004; 40: 180-8.

304. Benton D, Donohoe RT, Sillance B, et al. The influence of phosphatidylserine supplementation on mood and heart rate when faced with an acute stressor. Nutr Neurosci. 2001; 4(3): 169-78.

305. Hellhammer J, Waladkhani AR, Hero T, Buss C. Effects of milk phospholipid on memory and psychological stress response. Br Food J. 2010; 112: 1124-37.

306. Hellhammer J, Fries E, Buss C, et al. Effects of soy lecithin phosphatidic acid and phosphatidylserine complex (PAS) on the endocrine and psychological responses to mental stress. Stress. 2004; 7(2): 119-26.

307. Baumeister J, Barthel T, Geiss KR, et al. Influence of phosphatidylserine on cognitive performance and cortical activity after induced stress. Nutr Neurosci. 2008; 11(3): 103-10.

308. Nicolaides NC, Vgontzas AN, Kritikou I, et al. HPA Axis and Sleep. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. 2020 Nov 24.

309. Kim HY. Novel metabolism of docosahexaenoic acid in neural cell. J Biol Chem. 2007; 282: 18661-5.

310. Kanfer JN. The base exchange enzymes and phospholipase D of mammalian tissue. Can J Biochem. 1980; 5: 81370-80.

311. Vance JE, Steenbergen R. Metabolism and functions of phosphatidylserine. Prog Lipid Res. 2005; 44: 207-34.

312. Kim HY, Bigelow J, Kevala JH. Substrate preference in phosphatidylserine biosynthesis for docosahexaenoic acid containing species. Biochemistry. 2004 3; 43(4): 1030-6.

313. Kimura AK, Kim HY. Phosphatidylserine synthase 2: high efficiency for synthesizing phosphatidylserine containing docosahexaenoic acid. J Lipid Res. 2013; 54(1): 214-22.

314. Hamilton L, Greiner R, Salem N Jr, Kim HY. n-3 fatty acid deficiency decreases phosphatidylserine accumulation selectively in neuronal tissues. Lipids. 2000; 35(8): 863-9.

315. Murthy M, Hamilton J, Greiner RS, et al. Differential effects of n-3 fatty acid deficiency on phospholipid molecular species composition in the rat hippocampus. J Lipid Res. 2002; 43(4): 611-7.

316. Kim HY, Akbar M, Kim YS. Phosphatidylserine-dependent neuroprotective signaling promoted by docosahexaenoic acid. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2010; 82(4-6): 165-72.

317. Kim EY, Lee JW, Lee MY, et al. Serum lipidomic analysis for the discovery of biomarkers for major depressive disorder in drug-free patients. Psychiatry Res. 2018; 265: 174-182.

318. Homorogan C, Nitusca D, Enatescu V, et al. Untargeted Plasma Metabolomic Profiling in Patients with Major Depressive Disorder Using Ultra-High Performance Liquid Chromatography Coupled with Mass Spectrometry. Metabolites. 2021; 11(7): 466.

319. Chaichi, A., Hasan, S. M. A., Mehta, N, et al. Label-free lipidome study of paraventricular thalamic nucleus (PVT) of rat brain with post-traumatic stress injury by Raman imaging. Analyst 2021; 146: 170-83.

320. Pastoor D, Gobburu J. Clinical pharmacology review of escitalopram for the treatment of depression. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2014; 10(1): 121-8.

321. Homorogan C, Nitusca D, Enatescu V, et al. Untargeted Plasma Metabolomic Profiling in Patients with Major Depressive Disorder Using Ultra-High Performance Liquid Chromatography Coupled with Mass Spectrometry. Metabolites. 2021; 11(7): 466.

322. Ma X, Li X, Wang W, et al. Phosphatidylserine, inflammation, and central nervous system diseases. Front Aging Neurosci. 2022; 14: 975176.

323. Maggioni M, Picotti GB, Bondiolotti GP, et al. Effects of phosphatidylserine therapy in geriatric patients with depressive disorders. Acta Psychiatr Scand. 1990; 81(3): 265-70.

324. Brambilla F, Maggioni M, Panerai AE, et al. Beta-endorphin concentration in peripheral blood mononuclear cells of elderly depressed patients--effects of phosphatidylserine therapy. Neuropsychobiology. 1996; 34(1): 18-21.

325. Delwaide PJ, Gyselynck-Mambourg AM, Hurlet A, Ylieff M. Double-blind randomized controlled study of phosphatidylserine in senile demented patients. Acta Neurol Scand. 1986; 73(2): 136-40.