



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARIN
KRONOTİPİK ÖZELLİKLERİ VE İLİŞKİLİ MICRORNA DÜZEYLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mehmet KARADAĞ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doc. Dr. Cem GÖKÇEN**

Kasım- 2017

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARIN
KRONOTİPİK ÖZELLİKLERİ VE İLİŞKİLİ MİCRORNA DÜZEYLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet KARADAĞ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doc. Dr. Cem GÖKÇEN

Kasım- 2017

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

TEZİN ADI

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocukların Kronotipik Özellikleri ve İlişkili MicroRNA
Düzeyleri

Dr.Mehmet KARADAĞ

TARİH 15.11.2017

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....
Prof.Dr. Yusuf Zeki ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza)
Doç.Dr.Cem GÖKÇEN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Doç.Dr.Cem GÖKÇEN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç.Dr.Cem GÖKÇEN
2. Prof.Dr.Abdurrahman ALTINDAĞ
3. Doç.Dr.Ayşe Aysima ÖZÇELİK
4. Yrd.Doç.Dr.Hatice ALTUN
5. Yrd.Doç.Dr.Gülçin ELBAĞA

(İmza).....
(İmza).....
(İmza).....
(İmza).....
(İmza).....

I. ÖNSÖZ

Hekimlik hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen başta sevgili eşim Zeliha olmak üzere güzel kızımız Duru' ya, anneme, babama, kardeşlerime ve tüm aileme,

Asistanlık eğitimim ve hekimlik sürecimde bana yol gösteren, her zaman önümdeki engelleri kaldırarak, mesleki ve kişisel gelişimime katkı sağlayan hocam Doc. Dr. Cem Gökçen'e ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez sürecimde destek olan Gaziantep Üniversitesi Genetik Bölümündeki arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mehmet KARADAĞ

GAZİANTEP-2017

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	V
IV. ABSTRACT	VI
V. KISALTMALAR.....	VII
VI. TABLO LİSTESİ.....	IX
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.1.1. DEHB - Bileşik tip	3
2.1.1.2. DEHB - Dikkat eksikliği baskın tip	3
2.1.1.3. DEHB-Hiperaktivite/Dürtüsel tip	3
2.1.2. DEHB Tarihçesi ve Tanı Ölçütleri.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	7
2.1.4. Etiyoloji.....	8
2.1.4.1. Genetik Faktörler	9
2.1.4.2. Nörokimyasal Faktörler.....	9
2.1.4.3. Nöroanatomik Faktörler	10
2.1.4.4. Nöropsikolojik Veriler	12
2.1.4.5. Çevresel Faktörler	13
2.1.5. Klinik Görünüm ve Değerlendirme.....	13
2.1.6. Eşlik Eden Bozukluklar ve Ayırıcı Tanı	14
2.1.7. Tedavi.....	15
2.1.7.1. İlaç Tedavileri	15
2.1.7.1.1. Uyarıcı ilaçlar.....	16
2.1.7.1.2. Uyarıcı olmayan ilaçlar	16
2.1.7.2. İlaç Dışı Tedaviler.....	16
2.1.8. Prognoz	16
2.2. Sirkadiyen Ritimler ve Kronotip	17
2.2.1. Tanım ve Genel Bilgiler.....	17

2.2.2.	Kronotipin Biyolojik Bileşenleri	19
2.2.3.	Kronotipi üzerine etki eden faktörler	20
2.2.4.	Kronotipin Psikiyatrik Bozukluklarla İlişkisi	21
2.2.5.	DEHB ile Kronotip İlişkisi.....	22
2.2.5.1.	DEHB’lilerde Aktigrafi ve Polisomnografi	24
2.3.	MicroRNA	24
2.3.1.	Tarihçe ve miRNA kavramı	24
2.3.2.	miRNA sentezi ve biyogenezi.....	25
2.3.2.1.	RNA interferans mekanizması	25
2.3.3.	miRNA’ ların düzenlenmesi.....	26
2.3.4.	MikroRNA veritabanları ve hedef gen belirleme araçları.....	26
2.3.5.	Psikiyatrik Hastalıklarda miRNA’ ların Rolü	27
2.3.6.	Kronotip ile ilişkili genler ve aday miRNA’ lar.....	28
2.3.6.1.	Kronotip ile ilişkili genler	28
2.3.6.2.	miR-142-3p	29
2.3.6.3.	miR378.....	29
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1.	Araştırmanın Deseni.....	31
3.2.	Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri.....	31
3.3.	Araştırmanın Evreni	31
3.4.	Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri	31
3.4.1.	Araştırmaya dahil olma kriterleri	31
3.4.2.	Araştırmaya almama kriterleri	32
3.5.	Araştırmanın Yürütülmesi ve Yöntem	32
3.6.	Veri Toplama Araçları:	33
3.6.1.	Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	33
3.6.2.	Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T)	33
3.6.3.	Conner’s Anababa Değerlendirme Ölçeği (CADÖ-48)	33
3.6.4.	Çocukluk Dönemi Kronotip Anketi (ÇDKA, Children’s chronotype questionnaire).....	33
3.7.	miRNA Ekspresyon Seviyelerinin Ölçümü	34
3.7.1.	miRNA izolasyonu:.....	34
3.7.2.	cDNA eldesi	34
3.7.3.	Ön amplifikasyon:.....	34

3.7.4.	Kantitatif Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qRT-PCR):	34
3.8.	İstatistiksel Değerlendirme.....	35
4.	BULGULAR.....	36
4.1.	Olguların sosyodemografik özellikleri.....	36
4.2.	Olguların klinik özellikleri.....	39
4.3.	Olguların kronotipik özellikleri.....	40
4.4.	miR-142-3p ve miR-378 Değerleri	41
5.	TARTIŞMA	43
5.1.	Olguların sosyodemografik bilgilerinin değerlendirilmesi	43
5.2.	Olguların kronotipik özelliklerinin değerlendirilmesi.....	44
5.3.	Olguların miR-142-3p ve miR-378 sonuçlarının değerlendirilmesi	45
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
7.	KAYNAKLAR	47
8.	EKLER.....	62

III. ÖZET

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARIN KRONOTİPİK ÖZELLİKLERİ VE İLİŞKİLİ MICRORNA DÜZEYLERİ

Dr. Mehmet KARADAĞ

Uzmanlık Tezi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doc. Dr. Cem GÖKÇEN

Kasım-2017, 83 Sayfa

AMAÇ: DEHB, çocuk ve ergen psikiyatrisinde %7 sıklık ile en çok görülen hastalıklardan birisi olup, dikkat dağınıklığı, hareketlilik ve dürtüsellik belirtileri ile kendini gösteren nörogelişimsel bir bozukluktur. DEHB etiyolojisinde genetik, nörokimyasal, nöroanatomik, nöropsikolojik ve çevresel etmenler yer almaktadır. DEHB' lilerde yapılan çalışmalarda kronotip tercihlerinin sağlıklı kontrollere göre farklı olduğu görülmektedir. Bu durum etiyolojide sirkadiyen ritim bozukluklarının da olabileceğini akla getirmiştir. Sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde CLOCK ve BMAL1 gibi genler ve bunlarla ilişkili microRNA'lar yer almaktadır. Biz de araştırmamızda DEHB'li çocukların kronotip tercihlerini ve BMAL1 ile ilişkili olduğu belirlenen miR-142 ve miR-378 düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM: Araştırmaya DSM'e göre yeni tanı almış 50 DEHB'li çocuk ile 44 sağlıklı çocuk alındı. Çalışmada Çocukluk Çağı Kronotip Anketi kullanılarak çocukların kronotip tercihleri belirlendi. Serum miR-142-3p ve miR-378 düzeylerini belirlemek amacıyla saat 9.00'da alınan kanlar genetik laboratuvarında değerlendirildi.

BULGULAR: DEHB'li çocuklarda akşamcılık tercihi daha yüksekti. Ayrıca akşamcılık tercihi hem hasta hem de kontrol grubunda dikkat eksikliği ile ilişkili bulundu. Annedeki psikopatoloji oranı ile DEHB varlığı arasında ilişki bulunurken($p=0,003$), babalarda böyle bir ilişki bulunamamıştır($p=0,372$). DEHB' li çocuklar ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada miR-142-3p ($p=0,97$) ve miR-378 ($p=0,063$) düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmadı. DEHB'li çocuklarda ailesinde psikiyatrik bozukluğu olanların hem miR-142-3p ($p=0,011$, $\rho=0,37$) hem de miR-378 ($p=0,017$, $\rho=0,38$) değerleri kontrollere göre düşüktü.

SONUÇ: Araştırmamızda DEHB'lilerde sirkadiyen ritimde akşamcılığa kaymanın daha yüksek olduğunu, akşamcılığın dikkat eksikliği ile ilişkili olduğunu bulduk. Ebeveynler arasındaki psikopatoloji farklılığı genetik geçişte maternal psikopatolojinin etkin olabileceğini düşündürmüştür. miR-142-3p ve miR378 BMAL1 ile ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda kanıtlanmış olsa da, biz sirkadiyen ritim problemlerinin daha sık görüldüğü DEHB'lilerde kontrollere göre anlamlı bir farklılık saptayamadık. Ancak ailesinde herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olan DEHB' lilerde miRNA düzeylerinin düşük olması, miRNA düzeylerinin genetik yüklülükle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: miR-142-3p, miR-378, DEHB, Kronotip, Sirkadiyen Ritim

IV. ABSTRACT

Chronotypical features of children with attention deficit and hyperactivity disorder and its association with MicroRNA levels

Dr. Mehmet KARADAĞ

Master Thesis , Child and Adolescent Psychiatry Department

Thesis Supervisor: Associate Professor Dr. Cem Gökçen

November 2017, page number: 83

Background: Attention deficit hyperactivity disorder is one of the most common disorder in child and adolescent psychiatry with approximately %5-7 prevalence. It comprises of attention deficiency, hyperactivity and impulsivity component. Etiology of the disease is multifactorial. There are genetic, neurochemical, neuropsychological, neuroanatomical and environmental factors. In studies conducted with individuals who have ADHD, it has been shown that their chronotypical preferences are different from healthy normal individuals. This result indicates that there may be some circadian rhythm problems in this multifactorial etiology of ADHD. In the regulation of circadian rhythm, genes like CLOCK and BMAL1 and associated microRNAs take charge. In our study, we compared children with ADHD and healthy control group according to chronotypical choices; their miR-142-3p and miR-378 levels which are linked to BMAL1 gene.

Methods: It has been chosen 50 children with ADHD who have diagnosed according to DSM and 44 healthy children for this study. Childhood Chronotype Survey was used to determine chronotypical preferences of children. Blood samples has taken at 9 am to evaluate in genetic laboratory for measuring serum miR-142-3p and miR-378 levels.

Results: Children with ADHD has shown activeness at night(eveningness). Beside; this feature has found associated with ADHD in both groups. Psychopathology of mother is associated with ADHD existence in our study ($p:0.003$) but there has been no significant relevance between father psychopathology of father and ADHD existence ($p:0.372$). There has been no statistically significant difference in miR-142-3p ($p:0.97$) and miR-378 ($p:0.063$) levels between two groups. A specific group in children with ADHD which has a family member possess any psychiatric disease, has decreased level of miR-142-3p ($p: 0.011$, $\rho: 0.37$) and miR-378 ($p:0.017$, $\rho:0.38$) compared to controls.

Conclusion: We have found that circadian rhythm in children with ADHD slips to eveningness mostly and eveningness is related to ADHD. The difference between parent s psychopathology difference gives us rise to thought that maternal psychopathology could be important in genetic transference of ADHD. In previous studies, it has been proven that miR-142-3p and miR-378 levels are associated to BMAL1 gene. However in our study, we could not found any statistically significant difference in miRNA levels between controls and children with ADHD who have more problems in circadian rhythm. But a specific group in children with ADHD which has a family member possess any psychiatric disease has decreased miRNA levels and this result may explain miRNA levels can be linked to genetic burden.

Key words: miR-142-3p, miR-378, ADHD, Chronotype, Circadian rhythm

V. KISALTMALAR

ADRA2a	: Adenoreseptör Alfa 2a
BMAL1	: Brain, Muscle ARNT-like Protein 1
CADÖ	: Conner's Anababa Derecelendirme Ölçeği
CBCL	: Çocuklar ve Gençler için Davranış Değerlendirme Ölçeği
cDNA	: Komplementer DNA
CLOCK	: Circadian Locomotor Output Cycles Kaput
CRY	: Cryptochrome
ÇDKA/CCQ	: Çocukluk Dönemi Kronotip Anketi
ÇDŞG-ŞY-T	: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması
DA	: Dopamin
dACC	: Dorsal Anterior Singulat Korteks
DAT1	: Dopamin Transporter 1
DBH	: Dopamin Beta Hidroksilaz
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DEHB-B	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Bileşik Tip
DEHB-D	: DEHB- Dikkat Eksikliğinin Önde Geldiği Tip
DEHB-H	: DEHB-Hiperaktivite/Dürtüsellik Önde Geldiği Tip
DGCR8	: DiGeorge Syndrome Critical Region Gene 8
DLPFC	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
DRD4	: Dopamin D4 Reseptör Geni
DRD5	: Dopamin D5 Reseptör Geni
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DsRNA	: Çift Dal RNA
FDA	: Food and Drug Administration
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GWAS	: Genom Çapı İlişkilendirme Çalışmaları
HTR1B	: Serotonerjik reseptör 1b
ICD	: International Classification of Diseases

let-7	: Lethal-7
lin-4	: Lineage-Deficient-4
MBD	: Minimal Brain Damage
miRNA/miR	: Mikro Ribonukleik Asit
mRNA	: Mesajcı Ribonukleik Asit
NA	: Noradrenalin
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
pACC	: Posterior Anterior Singulat Korteks
PER	: Period
PFK	: Prefrontal korteks
pre-miRNA	: prekürsör miRNA
pri-miRNA	: primer transkript miRNA
p250GAP	: GTPaz aktive edici protein
qRT-PCR	: Kantitatif Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RISC	: RNA-induced silencing complex
RNA	: Ribonukleik Asit
ROR-a	: Retinoic Acid–related Orphan Receptor Response Elements -a
rRNA	: Ribozomal RNA
SCN	: Suprakiazmatik Nukleus
siRNA	: small interfering RNA
SNAP-25	: Synaptosomal-associated protein 25
T. Gondii	: Toksoplazma Gondii
tRNA	: transfer RNA
TS	: Tourette sendromu
TYDBÖ	: Turgay Yıkıcı Davranış Bozuklukları Belirti Tarama Ölçeği
VLPFK	: Ventrolateral Prefrontal Korteks
5-HT	: Serotonin/ Serotonin taşıyıcısı
5-HTT	: Serotonin Transporter Enzim
5-HTR1B	: Serotonin reseptör 1B

VI. TABLO LİSTESİ

<u>Tablo 1.</u> DSM-5' e Göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Kriterleri.....	5
<u>Tablo-2.</u> Olguların Yaş Ve Cinsiyet Dağılımları.....	36
<u>Tablo-3.</u> Eğitim Durumu, Kardeş Sayısı, Gelir Seviyesi Ve Aile Durumu Dağılımları.....	36
<u>Tablo-4.</u> Gruplara Göre Ebeveynlerin Sosyodemografik Dağılımı.....	37
<u>Tablo 5.</u> Gruplara Göre Ailede Psikiyatrik Hastalık Sıklığının Dağılımı.....	38
<u>Tablo-6.</u> Grupların CADÖ Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması.....	39
<u>Tablo 7.</u> Grupların Sabahçı Ve Diğer Kronotiplere Göre Dağılımı.....	40
<u>Tablo 8.</u> Grupların Ortalama Uyku Sürelerinin Dağılımı.....	40
<u>Tablo 9.</u> Gruplara Göre Mir-142-3p Ve Mir-378 Değerlerinin Karşılaştırması.....	40
<u>Tablo 10.</u> Olguların Mir-142-3p Ve Mir-378 Fold Change Değerleri Açısından Karşılaştırılması.....	41
<u>Tablo 11.</u> DEHB'li Hastalar Arasında Ailede Herhangi Bir Psikiyatrik Bozukluk Öyküsü Varlığına Göre miRNA Düzeyleri Dağılımı.....	41

VII. ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil 1. SCN Ve Periferik Düzenleyiciler (Böbrek Ve Karaciğer).....</u>	20
<u>Şekil 2. Mirna Sentezi, Biyogenezi Ve RNA İnterferans Mekanizması.....</u>	26
<u>Şekil 3. Mir378 İle Düzenleyici Gen Motifler.....</u>	30



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), dikkat dağınıklığı, hareketlilik ve dürtüsellik gözlenen, belirtileri büyük oranda yaşam boyu devam eden nörogelişimsel bir bozukluktur (1). DEHB, çocuk ve ergen psikiyatrisinde en sık görülen hastalıklardan birisi olup, sıklığı son çalışmalarda %7 civarında bildirilmektedir (2). Bu sebeple DEHB üzerindeki bilimsel ve toplumsal ilgi son yıllarda artmıştır (3). Yapılan klinik araştırma ve gözlemler, DEHB belirtileri hastaların %60' ından fazlasında ömür boyu devam ettiğini ortaya koymuştur (4).

DEHB etiyolojisi ile ilgili olarak çeşitli hipotezler ortaya atılmaktadır. DEHB patofizyolojisinde etkilenen en önemli yer frontal bölgedir. Ayrıca DEHB' de serebellum, singulat korteks ve bazal gangliyon gibi alanların da etkilendiği gösterilmiştir (5). Dopamin ve diğer monoaminler etiyolojide sorumlu tutulan faktörlerdendir (6). DEHB ile yapılan genetik çalışmalarda dopaminerjik sistemin yanı sıra büyüme faktörleri, sinaptik taşıyıcı proteinler ve serotonerjik komponentlerin rol oynadığına inanılmaktadır. Ayrıca gen-çevre etkileşimi de DEHB' nin ortaya çıkmasında önemlidir (7).

Klinik pratikte DEHB' li çocuklarda uyku sorunu yaygındır (8). DEHB' li bireylerde en sık görülen uyku problemleri; uykuyu başlatma sorunu, uykuyu sürdürme sorunu, sabah çok erken uyanma ve uyduğu halde dinlenememedir. Bununla beraber uyku bozukluğunun da DEHB patofizyolojisinde rol oynadığına dair bazı bulgular mevcuttur. Bu bulgulardan biri DEHB 'nin temel semptomları arasında olan dikkatsizlik, dürtüsellik ve huzursuzluğun uyku yoksunluğunun yan sorunları olarak ortaya çıkmasıdır (9). Uyku yoksunluğunun bilişsel ve davranışsal problemlere de yol açtığı bilinen bilgiler arasındadır (10).

“Sirkadiyen Ritim” veya “Diurnal Ritim”, endojen biyolojik saatler (pacemaker) tarafından oluşturulan yaklaşık 24 saatlik davranışsal ve fizyolojik değişiklikleri içerir ve çevresel uyaranlar tarafından senkronize edilir (11). Yirmi dört saatlik ritimlere bağlı görülen fizyolojik ve psikolojik değişiklikler bireysel farklılıklara göre de çeşitlilik göstermektedir. Kişiye bağlı gözlemlenen bu farklılıklar 1900' lü yıllarda tanımlanmış

ve kronotip olarak adlandırılmıştır. Kronotipin "Sabahçılık" ve "Akşamcılık" gibi karakteristik özellikleri mevcuttur (12). Kronotip, sirkadyen ritmin dışsal göstergesidir ve tercih edilen uyku-uyanık saatleri gibi davranışsal bileşenlerden oluşur (13). Memelilerde sirkadiyen döngünün merkezi ve düzenleyicisi anterior hipotalamusta bulunan suprakiazmatik çekirdektir (SCN) (14). Temel ritim düzenleyici ışık olup, 24 saatlik ışık bilgisi, retinada bulunan gangliyonlardan retinohipotalamik yolla suprakiazmatik çekirdeğe ulaşır (15). Yapılan çalışmalarda DEHB, sirkadiyen ritim bozulmaları ve artmış akşamcılık ile ilişkili olarak bulunmuştur (16,17). DEHB' li bireylerde akşamcılık kontrollere göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (18). Sirkadiyen ritim bozuklukları ile ilgili yapılan çalışmalarda bir dizi saat geninin kontrol mekanizmasında rol aldığı gösterilmiştir. Bu genler CLOCK (circadian locomotor output cycles kaput), BMAL1 (Brain, muscle ARNT-like protein 1), PER (Period 1 ve 2), CRY (Cryptochrome), REV-ERB alfa ve ROR alfa' dır (retinoic acid-related orphan receptor response elements alpha) (14). Sirkadiyen ritim anormallikleri ve farklı kronotip tercihleri major depresyon, iki uçlu bozukluk ve şizofreni gibi temel psikiyatrik bozukluklarla da ilişkilidir (19,20).

MikroRNA (miRNA)' lar yaklaşık 22 nanometre uzunluğunda protein kodlamayan ve 18-24 nükleotitten oluşan RNA transkriptleridir. MiRNA' lar etkilerini mRNA' ların 3'UTR ucuna bağlanıp translasyonlarını engelleyerek gösterirler (21). %70 kadarı beyinde eksprese olan miRNA' ların çoğunun nöronlara spesifik olduğu gösterilmiş olmasına rağmen gelişimdeki ve sinir sistemi aktivitesi üzerindeki rolleri büyük ölçüde bilinmemektedir (22). İki uçlu bozukluk, şizofreni, major depresyon, anksiyete bozukluğu, otizm, tourette sendromu gibi birçok psikiyatrik bozuklukta miRNA ile ilgili çalışmalar mevcuttur (23–29).

Yaptığımız literatür taramasında DEHB etiyolojisinde kronotip tercihlerinin önemli olduğunu gösteren çalışmalar bulsak da, bu bozuklukta kronotip ile ilişkili genlerin miRNA' sı ile ilgili çalışmalarının kısıtlı olduğunu gördük. Sirkadiyen ritimde önemli düzenleyici rol oynayan BMAL1 geni ile ilgili miRNA' lar, miRNA veri tabanından(mirbase.org) daha önce yapılan çalışmalar incelenerek belirlenmiştir. Bu çalışmada yeni tanı konulmuş DEHB' li hastalarda BMAL1 geni ile ilişkili miR-142-3p ve miR-378 düzeylerinin değerlendirilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

2.1.1. Tanım

DEHB, dikkat dağınıklığı, hareketlilik ve dürtüsellik gözlenen, belirtileri büyük oranda yaşam boyu devam eden nörogelişimsel bir bozukluktur (1). DEHB belirtiler genel anlamda üç yaş civarında görülmeye başlarken, tanı genelde ilkokul çağında konulur (30).

DEHB' nin; Bileşik tip, Dikkat eksikliği baskın tip ve Hiperaktivite/Dürtüsel tip olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır.

2.1.1.1. DEHB - Bileşik tip

Bu gruptaki hastalar, hem dikkatsizlik hem de hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerinden her birinden en az altı ölçütü karşılar. Klinik başvurular en çok bu alt tipte olmaktadır.

2.1.1.2. DEHB - Dikkat eksikliği baskın tip

Dikkatsizlik belirti ölçütlerinden en az altısı vardır. Hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri ise tanı ölçütlerini karşılayacak düzeyde değildir.

2.1.1.3. DEHB-Hiperaktivite/Dürtüsel tip

Hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerinin en az altısı vardır. Dikkatsizlik belirtileri tanı ölçütlerini karşılayacak düzeyde değildir. Bu alt tip, pek çok yönüyle karşıt olma bozukluğu ile karışabilmektedir. Bu alt tipin tanısal geçerliliğine dair veriler yetersizdir (31).

2.1.2. DEHB Tarihçesi ve Tanı Ölçütleri

İlk olarak Alexander Crichton tarafından “mental restlessness” (zihinsel huzurluk) olarak tanımlanan DEHB' de dürtüsellik ve aşırı hareketliliğe değinilmemiştir (32). 1845 yılına gelindiğinde Heinrich Hoffman epilepsisi olan bir çocukta aşırı hareketlilik bulunduğunu belirtmiştir. Daha sonra 1902 yılında Dr. George Frederich Still, DEHB' yi bugünkü tanımlamaya benzer şekilde aşırı hareketlilik, dürtüsellik, dikkatsizlik, duygusal küntlük, kurallara uyumda güçlük, akademik başarısızlık ve

saldırganlık gibi semptomları içeren çocuklarda “Ahlaki Kontrol Eksikliği” terimiyle açıklamıştır (33). Bu tanımlamadan sonra, Birinci Dünya Savaşı sırasında, benzer belirtilerin ensefalitis letarjica geçiren ve düzelme aşamasında olan çocuklarda gözlemlendiği belirtilmiş ve bu tablodan Minimal Beyin Hasarı (Minimal Brain Damage, MBD) olarak bahsedilmeye başlanmıştır (34). 1950’lerden sonra D’ nin içeriği İngiliz araştırmacılar tarafından hasardan (damage), işlev bozukluğuna (dysfunction) çevrildi. Böylece öğrenme güçlüğü, duygusal dengesizlik, koordinasyon zayıflığı olan ancak belirlenmiş bir nörolojik hastalığı olmayan çocuklar için Minimal Beyin Disfonksiyonu terimi kullanılmaya başlandı.

1960’lı yılların sonlarında öğrenme bozukluğu, hiperaktivite, konuşma bozukluğu terimleri kullanılmaya başlanmıştır. O yıllarda araştırmacılar hiperaktif çocuklarda kronik dikkatsizlik sorununun olduğunu ve uyarıcı ilaçlara olumlu yanıt verdiğini keşfetmişlerdir. Benzer yıllarda bozukluk “Hastalıkların Uluslar arası Sınıflandırılması-9” (International Classification of Diseases ICD-9) ve Amerikan Psikiyatri Birliği’nin “Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı-II’de” (“Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-II”) “Hiperkinetik Sendrom” olarak tanımlandı. 1971 yılında Wender bu çocuklardaki belirtileri motor davranış, öğrenme, dürtü kontrolü, dikkat-bilişsel işlevler, öğrenme, kişilerarası ilişkiler ve duygu olmak üzere altı alt grubu ayırmıştır. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda asıl sorunun dikkatsizlik ve impulsivite olduğu, aşırı hareketliliğin ikincil görüldüğü belirlenmiştir. 1980 yılında da Amerikan Psikiyatri Birliği ilk kez resmi bir tanı olarak “Dikkat Eksikliği Bozukluğu” ifadesini kullanmıştır. DSM-III’ te kronik dikkat bozukluğu hiperaktif davranışlar olsun ya da olmasın, bir psikiyatrik bozukluk olarak tanımlanmıştır. Ayrıca bu bozukluğu genellikle çocukluk çağında ortaya çıkmakla birlikte yetişkinlikte de devam edebileceğine vurgu yapılmıştır. Daha sonra DSM-III’ ün revize edilmiş formunda “hiperaktivite” terimi bozukluğun ismine tekrar eklenerek; dikkatsizlik, impulsivite ve/veya aşırı hareketliliğin herhangi bir bileşiminin görülebileceği 14 muhtemel belirtiden en az 8 tanesinin tanı için gerekli olduğu belirtilmiş olup, günümüzde kullanılan DEHB adını almıştır (35).

DSM-IV’ te DEHB ölçütleri, dikkatsizlik ve hiperaktivite/impulsivite olmak üzere iki belirti kümesinden oluşmaktadır. Bu grupların her birinde 9 belirti yer alır.

DEHB tanısı için iki gruptan en az birinde en az 6 belirti bulunması gereklidir. Sadece dikkatsizlik belirtilerinden 6 ya da daha fazlasının bulunduğu, ancak hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerinin 5 ya da daha az sayıda olduğu durumda tanı; dikkat eksikliğinin önde geldiği tip (DEHB-D); hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerinden 6 ya da daha fazlasının bulunduğu, ancak dikkatsizlik belirtilerinin 5 ya da daha az sayıda olduğu durumda hiperaktivite/ dürtüsellik önde geldiği tip (DEHB-H), her iki belirti grubundan da 6 ve daha fazla belirti varlığında ise bileşik tiptir (DEHB-B). DEHB tanısı için bu belirtilerin en az 6 aydır var olması, 7 yaşından önce de var olması, birden fazla ortamda görülmesi ve işlevsellikte belirgin bozulmaya neden olması gerekmektedir (36). Eğer bir birey 18 belirtinin hepsini karşılıyor fakat hiçbir yetersizlik göstermiyorsa, akademik hayatı, iş hayatı, aile hayatı onu yormaksızın iyi yürüyorsa, DEHB tanısının konulması mümkün değildir (31).

DSM-V’ te DEHB tanı kriterlerinde bir takım değişiklikler yapıldı. 17 yaş üstü için DSM-V’ te 6 madde yerine 5 dikkat eksikliği veya hiperaktivite belirtisini karşılamak tanı için yeterli kabul edildi. DEHB alt tipleri kavramı, klinik tablonun ortaya çıkış biçimi olarak değiştirildi ve bunun tanıya ek olarak belirtilmesi gerektiği vurgulandı. Son 6 ayda işlevselliği bozulmuş ancak DEHB ölçütlerinin hepsini önceden karşıladığı halde şu an karşılamayan hastalar için kısmi remisyonda olduklarının belirtilmesi gerekliliğine dikkat çekildi. Hastaların belirtilerinin şiddeti, işlevsellikte yarattıkları sorun düzeyine göre hafif, orta, ağır şeklinde “Şimdiki Şiddet” tanımı getirildi. Aşırı hareketlilik ve dikkat eksikliği belirtilerinin 7 yaşından önce başlama ölçütü 12 yaş olarak değiştirildi. DSM-IV’ te Otizm Spektrum Bozukluğu(OSB) tanısı alanlarda DEHB tanısı konulamazken DSM-V’ te, DEHB ve OSB’ nin eş tanı olabileceği belirtildi (1). DSM-V DEHB tanı kriterleri TABLO-1’de belirtilmiştir.

Tablo 1. DSM-5 e göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Kriterleri

A. Aşağıdakilerden (A1) ve/veya (A2) ile belirli, işlevselliği ya da gelişimi bozan, süregelen bir dikkatsizlik ve/veya aşırı hareketlilik-dürtüsellik örüntüsü: 1. Dikkatsizlik: Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki en az altı belirti en az altı aydır sürmektedir. Not: Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşı gelmenin, düşmancıl tutumun ya da
--

verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışavurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.

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

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

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

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

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

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

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

h.Çoğu kez, dış uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağılır.

i.Çoğu kez, günlük etkinliklerde unutkanır

2. Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik: Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıda ki en az altı belirti en az altı aydır sürmektedir.

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

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

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

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

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

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

f.Çoğu kez, aşırı konuşur.

g.Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştırır.

h.Çoğu kez, sırasını bekleyemez.

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

B. 12 yaşından önce dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik dair bazı semptomların başlaması.

C. Dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellüğün pek çok belirtisi iki ya da daha çok ortamda vardır.

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

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

Görünüme göre kodlama:

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

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

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

Varsa belirtiniz:

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

O sırada ki şiddetini belirtiniz:

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

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

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

2.1.3. Epidemiyoloji

DEHB’ nin epidemiyolojisine yönelik çalışmalarda elde edilen sonuçlar birbirinden farklılık göstermektedir. Yapılan pek çok çalışmada çocuk ve ergenlerde DEHB oranı %3-13 olarak bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda birbirinden farklı yöntem ve tanı ölçütleri kullanıldığı için yaygınlığı konusunda kesin bir görüş birliğine

varılamadığı düşünülmektedir (37). 2012 yılında yapılan büyük bir metaanalizde DEHB' nin tüm dünyadaki sıklığının %7 civarında olduğu gösterilmiştir (2).

2013 yılında Ercan ve arkadaşlarının(ark) ilkokul öğrencilerinde DSM-IV tanı ölçütleri ve yarı yapılandırılmış tanı görüşmesi kullanılarak; öğretmenlerden, ailelerden ve çocuklardan bilgi alınarak yapılan bir çalışmada DEHB prevalansı dört yıl boyunca değerlendirilmiştir. DEHB prevalansı ilk yıl için %13.38, ikinci yıl için %12.53, üçüncü yıl için %12.22 ve dördüncü yıl için %12.91 olarak tespit edilmiştir (38). Yaşam boyu sürebilen bir bozukluk olan DEHB' nin yaşla birlikte yaygınlığı azalmaktadır. Yaygınlık, okul çağı çocuklarında %2.4 ile %16.1 arasında değişirken ergenlerde yapılan çalışmalarda %2.2 ile %9.9 arasında değişmektedir (39). Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda DEHB prevalansının ortalama %3.4 olduğu bildirilmiştir (40). Barkley DEHB' yi "bütün psikiyatrik tablolar arasında genetik yatkınlığın ön planda olduğu 3 önemli bozukluktan biri" şeklinde tanımlamıştır (41).

DEHB toplum tabanlı çalışmalarda erkeklerde kızlara oranla 2 kat daha fazla görülür. Bu oran klinik çalışmalarda 8-9 kata ulaşmaktadır (37). Kız çocuklarında DEHB' nin sıklıkla dikkatsizlik, depresyon ve kaygı bozuklukları ile seyrettiği ve davranış sorunlarının nadir olarak ortaya çıktığı belirtilmektedir. Erkeklerde ise tabloya genellikle yıkıcı davranış bozukluklarının eşlik etmesi nedeniyle, kızlara oranla kliniklere daha sık getirildikleri düşünülmektedir (42,43).

Yapılan epidemiyolojik araştırmalarda DEHB alt tipleri arasında en sık görülen alt tipin dikkat eksikliği alt tiptir. Bunu sırasıyla birleşik ve hiperaktivite/dürtüsellik alt tiplerinin takip etmektedir (2). Dikkat eksikliği olgularının %50'si genelde tanı almadan atlanan vakalardır ancak hiperaktivitesi olanlarda tanı atlanma oranı %5'tir (44).

2.1.4. Etiyoloji

Genetik, dopamin taşıyıcı gen ve nörogörüntüleme çalışmaları ile nörotransmitter verilerine dayanılarak; nöroanatomi ve nörokimyasal sistemler arasındaki karmaşık etkileşimin DEHB etiopatogenezinde rol oynadığı kabul edilmektedir. Bir takım çevresel faktörlerin de DEHB gelişimine katkıda bulunduğu öne

sürülmektedir. Sonuç olarak etiopatogeneizde genetik, nöroanatomik, nörofizyolojik, nörokimyasal ve çevresel faktörlerin rolü incelenmiştir.

2.1.4.1.Genetik Faktörler

DEHB etiopatogenezinde genetiğin katkıları her geçen gün daha iyi anlaşılmaktadır. Genetik alanda yapılan ikiz çalışmaları DEHB genetik geçişin %76 civarında olduğunu bildirmekte olup, bu oran DEHB' yi en yüksek kalıtılabilirlik gösteren psikiyatrik bozukluklar arasına koymaktadır. Bu sebeple genetiğin DEHB'nin temel sebebi olduğuna dair inanç artmaktadır (45). Aile çalışmaları DEHB' nin aynı aile bireyleri arasında, özellikle kardeşler arasında yaygın olduğunu göstermektedir. Kardeşlerden birinde DEHB var ise, diğerinde görülme oranı normal popülasyonun 2-3 katı kadardır (31). Tek yumurta ikizlerinde DEHB belirtileri için konkordans %59-92 iken çift yumurta ikizlerinde %29-42 olarak bulunmuştur (6).

Genetik çalışmalar noradrenerjik ve dopaminerjik sistem işlev bozukluğuna yoğunlaşmıştır. Bu alanda tanımlanan DEHB ile istatistiksel olarak anlamlı aday genler; Dopamin Reseptör D4 (DRD4), Dopamin Reseptör D5 (DRD5), Dopamin Transporter 1 (DAT 1), Dopamine Beta Hidroksilaz Enzim (DBH), Serotonin Transporter Enzim (5-HTT), Serotonerjik Reseptör 1b (HTR1b) ve Synaptosomal Associated Protein-25 KDA (SNAP-25) dir (45).

Hebebrand ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları bir bağlantı çalışmasında 5p13, 6q, 7p, 11q, 12q ve 17p DEHB ile bağlantılı bulunmuştur (46). 17p11 bölgesi, DEHB ile ilişkili olan genlerin incelendiği çalışmalarda ortak bulunun tek bölgedir (45). Noradrenerjik yollarla ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Adenoreseptör Alfa 2a (ADRA2a), DEHB için risk faktörü olarak görülen bir gendir. Bu genin ürününün prefrontal kortekste dikkat ile ilgili üst düzey fonksiyonlarda rol oynadığı düşünülmektedir (47). Çalışmaların çoğu DEHB' nin küçük ama güçlü genlerin çevresel faktörlerle etkileşimi ile ortaya çıktığını göstermiştir (31).

2.1.4.2.Nörokimyasal Faktörler

DEHB etiolojisinden sorumlu tek bir nörotransmitter belirlenememiştir. Üzerinde en çok durulan nörokimyasal maddeler noradrenalin (NA) ve dopamindir (DA). Yapılan araştırmalarda DEHB tanısı alan çocukların dopamin ve noradrenalin

düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır. DA ve NA sisteminin etkilenmesi odaklanma, dikkat gibi bilişsel işlevlerde bozulmaya yol açmaktadır. Mezokortikal DA eksikliği bellek işlevlerinde, bilgi işlemede ve dikkat problemlerine; mezolimbik ve kortikal DA eksikliği ise dikkati sürdürme, uyarıyı yok sayma, güdülenme sorunlarına yol açabilmektedir (48).

DEHB’deki temel belirtilerin DA ve NA agonistleriyle azalması ve özellikle dopamin olmak üzere katekolaminleri etkileyen gen polimorfizmlerinin DEHB ile ilişkili bulunması bu yöndeki destekleyici bulgular olmasına rağmen, beyinde nörotransmitter sistemlerinin yaygınlığı ve birbirleri arasındaki karmaşık ilişkiler nedeniyle şu anda kesin bir bağlantı kurulamamaktadır (49). Dikkatin sürdürülmesi ve yürütücü işlevler için DA ve NA düzeylerinin ne çok ne de az, optimal düzeyde olması gerekir. Ventral tegmental alan ve Lokus seroleus bölgeleri arasında karşılıklı bağlantılar mevcuttur, kortekste ise NA heteroreseptörleri DA terminallerine yerleşmiştir ve DA girdisi alan nöronlar da NA nöronlarını etkiler. Kısacası bu iki nörotransmitterin bilişsel işlevler üzerine olan etkileri birbirleriyle doğrudan ilişkilidir (50).

DA ve NA ek olarak bazı çalışmalarda serotonerjik sistemle (5-HT) agresyon arasında bağlantı olduğu görülmüş olmakla birlikte, selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin DEHB tedavisinde etkili olmaması sebebiyle DEHB’deki rolünün çok önemli olmadığı düşünülmektedir (51).

2.1.4.3.Nöroanatomik Faktörler

DEHB’li bireylerin beyin aktivasyonları normal çocuklara göre daha düşük bulunmuştur. Yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında, DEHB’li bireylerin beyin hacimlerinin özellikle yürütücü işlevlerle ilgili alanlarda daha az olduğu saptanmıştır (52).

DEHB gelişiminde rol oynadığı düşünülen dört ana beyin bölgesi; prefrontal korteks, bazal gangliyonlar, limbik sistem ve retiküler aktivleştirici sistemdir. DEHB’lilerin yürütücü işlevlerden sorumlu bölge olan prefrontal korteksleri yeterince etkin değildir. Bazal gangliyonlar beyin engelleme ve kontrol merkezlerindendir. DEHB’lilerin frontal korteks ile bazal gangliyon arasındaki temel sinir yolları düzgün işlev görmemektedir. Limbik sistem odaklanmaya yardımcı olur. DEHB olanların limbik

sistemleri çoğunlukla yeterince aktif değildir (41). DEHB' lilerde dorsolateral prefrontal korteks, kaudat çekirdek, pallidum, korpus kallosum ve serebellum hacimlerinin anlamlı düzeyde küçük olduğu yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında gösterilmiştir (53,54).

Dikkat, yürütücü işlevler, çalışma belleği, motor kontrol, yanıt inhibisyonu ve ödül/motivasyon ile ilişkili beyin bölgeleri fonksiyonel görüntüleme çalışmalarının odak noktaları arasındadır. Bu sebeple DEHB'de en çok incelenen bölgeler dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), dorsal anterior singulat korteks (dACC), ventrolateral prefrontal korteks (VLPFK) ve striatumdur (nukleus kaudatus ve putamen) (55). Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarında prefrontal korteks, striatum ve serebellar kortekste kan akımı ve metabolik hızın azaldığı saptanmıştır (55). 145 hasta ve 150 sağlıklı kontrolün bulunduğu bir metaanaliz çalışmasında, ilaç almamış DEHB' lilerde sağ DLPFK aktivasyonunda azalma olduğu ancak uzun süreli psikostimulan ilaçları kullananlarda aktivasyonun sağlıklı gruba yakın olduğu belirlenmiştir (56).

Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları DEHB' li bireylerde dACC bölgesinde birçok farklılık bildirmesine rağmen, bu bölgedeki yapısal değişiklikleri inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Sadece bir çalışmada posterior ACC (pACC) bölgesi incelenmiştir ve sağ pACC hacminin DEHB' li bireylerde kontrollere göre daha küçük olduğu gösterilmiştir (57).

Beynin yaklaşık üçte biri büyüklüğünde olan ve duyuşal mesaj alma, hareketleri kontrol etme, hafıza, karar verme, hayati beden işlevlerini stabil tutma gibi fonksiyonları olan prefrontal korteks (PFK) (58) aktivasyonunda azalma olduğu fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmalarında gösterilmiştir (31). Yine fMRI çalışmaları, DEHB' de beyin iki network bölgesi (frontal-amigdala-occipital ve frontal-temporal-occipital) arasındaki bağlantı değişiminden söz etmektedir (59).

Değişik modern tekniklerle DEHB' nin nörobiyolojisinin araştırılması sürmektedir. DEHB' deki serebral fonksiyonel bozukluk frontosubkortikal bölgede lokalizedir. Bu yapının subkortikal projeksiyonlardan etkilendiği düşünülmektedir. Daha önce yapılan bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarda DEHB'li çocukların beyinlerinde, kontrol gruplarına göre frontal korteks, serebellum ve subkortikal yapısal farklılıklar bulunmuştur. Aynı bölgelerin fonksiyonel çalışmalarda da kontrollere göre farklı olduğu gösterilmiştir. Son çalışmalar DEHB'li

hastalardaki merkezi sinir sistemine yönelik bu farklılıkları anlamamıza yardımcı olmaktadır (47).

2.1.4.4.Nöropsikolojik Veriler

Barkley 1997’de DEHB ile ilişkili bilişsel ve davranışsal defisitleri açıklamak için prefrontal korteks işlevlerinden olan yürütücü işlevlerde (executive functions) bozulma modelini ortaya koymuştur. Barkley’in modeline göre hedefe ulaşmak için kişilerin hareketlerini planlamasını ve kontrol etmesini sağlayan 5 yürütücü işlev vardır. Bunlar;

- 1. Response Inhibition (Davranışları kontrol edebilme):** Tepkileri geciktirme ve durdurma
- 2. Nonverbal Working Memory (Sözel olmayan işlek bellek):** Geçmiş ve gelecek kavramının olması, kendiliğinin farkında olma
- 3. Internal Speech (İçe konuşma):** Kendiliğin sorgulanması, kendiliğin tanımlanması, tutum geliştirme için sözel dilin kullanılması
- 4. Self Regulation of Affect Motivation Arousal (Duyguların ve motivasyonun düzenlenmesi):** Hedefe ulaşma çabasını sürdürme
- 5. Reconstitution (Yeniden kurma):** Yeni tepkiler oluşturmak üzere deneyimlerin işlek bellekte analiz edilmesidir.

Barkley 5 yürütücü işlevden özellikle ‘Response Inhibition’ının (tepkileri ketleyebilme) DEHB’ de eksik olduğunu ve diğer 4 yürütücü işlevi de etkileyerek psikolojik ve sosyal yetilerde bozulmaya yol açtığını ileri sürmüştür (60,61). Yürütücü işlevlerin biyolojik temelini prefrontal-dorsal-striatum arasındaki eksitatör glutamaterjik sinir döngüleri ve dorsomedial talamusla bağlantılar oluşturur (62). Barkley’ le başlayan sürecin ardından son yıllarda DEHB’ nin bir yürütücü işlev bozukluğu olduğu görüşü yaygınlaşmıştır. Yürütücü işlev bozukluğuna yönelik kanıtlar, hem yürütücü işlevleri ölçen testlerde DEHB’ lilerin daha kötü performans göstermesine hem de yürütücü işlevlerle ilgili olduğu düşünülen beyin bölgelerinin DEHB olgularında normal kontrollere göre farklı olduğu bulgusuna dayanmaktadır (63).

2.1.4.5.Çevresel Faktörler

Çevresel faktörleri, DEHB' in gelişiminde temel bir etkiden çok buna hazırlayıcı etkenler ve hastalığın ortaya çıkmasına neden olan hızlandırıcılar olarak kabul etmek gerekir. Prematür doğum, doğumsal komplikasyonlar, Frajil X gibi genetik anormallikler, hamilelikte sigara, alkol, uyuşturucu gibi maddelere maruz kalma, enfeksiyon gibi prenatal ve perinatal dönemdeki çevresel etkenler DEHB oluşumunu kolaylaştırabilir. Bazı çalışmalar anne sütünün DEHB gelişiminde etkili olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca ebeveyn ve çocuk arasındaki ilişki ve ailedeki sıkıntılar da DEHB etiyolojisinde yer almaktadır (64).

Evlilik uyumsuzlukları, sosyoekonomik düşüklük, ailelerin geniş olması, babada antisosyal davranışlar, anne tarafından zihinsel hastalık ve koruyucu aile yanına yerleştirilme gibi güçlü belirleyicilerin DEHB gelişimini artıran tek bir etmenden daha çok durumu kötüleştirdiği saptanmıştır (65).

Erken doğum, doğum sırasındaki sorunlar ve sonrasındaki travmalar da DEHB riskini artıran sebepler arasındadır. Çalışmalar DEHB' nin meydana gelmesinde kalıtımın yaklaşık olarak % 80 oranında etkili olduğunu, diğer etkenlerin ise yaklaşık %5-10 dolaylarında olduğunu göstermiştir (66).

2.1.5. Klinik Görünüm ve Değerlendirme

DEHB tanısı klinik görüşmelere dayanılarak konulur. Kesin tanı koymak için herhangi bir laboratuvar tetkiki veya özgün bir tanı testi yoktur. Klinisyenin değerlendirme ve tanı koyma araçları; aile ve çocuk ile yapılan görüşmeler, klinik gözlem, psikiyatrik ve nörolojik muayene, davranış değerlendirme ölçekleri ve bilişsel testlerdir (31). DEHB bütün tıbbi hastalıklar gibi erken tanı ve tedaviye son derece iyi yanıt veren bir bozukluktur. Ancak tedavi edilmeyen DEHB ciddi tıbbi, akademik ve sosyal sorunlara yol açabilir (66).

DEHB' nin temel özelliği kalıcı ve sürekli dikkatsizlik örüntüsü ve/veya benzer gelişim düzeylerindeki bireylere göre daha sık ve şiddetli hiperaktivite-dürtüsellğin olmasıdır (36). Bu çocukların ebeveynlerinin dikkat eksikliği ile ilişkili olarak en önde gelen şikayetleri, dikkat gerektiren ev ödevi gibi görevlere karşı çocuklarının isteksizlikleri, devamlı dikkat dağınıklığı nedeniyle ödevlerinin uzun sürmesi, eşyalarını kaybetmeleri, başladıkları işleri bitirememeleri, basit ve dikkatsizce hatalar yapmaları,

dinlemiyor gibi görünmeleri ve düzensiz olmalarıdır. Dikkat sorunları her zaman görülmeyebilir, yeni, ilgi çekici uyaranlarla karşılaşan çocuklarda dikkat sorunu belirgin değildir. Ancak konsantrasyon sorunları genelde sıkıcı, yorucu, tekrarlayıcı ve motivasyonun düşük olduğu ortamlarda görülür. Aileler, sıklıkla çocuklarının bilgisayar oynarken ya da televizyon seyredirken çok dikkatli olduklarını belirtmektedirler (67). Erişkin DEHB hastalarında çoğunlukla, organizasyon gücü, işlerini sürdürmede ve tamamlamakta sorun yaşama, okurken konsantrasyon zorluğu ya da bazı eşyalarını kaybetme gibi şikayetler olur. Ayrıca hastalarda ilişkilerini, eğitimlerini sürdürmede zorluk, sık iş değiştirme gibi sorunlar görülebilir. Tekrarlanan başarısızlıklar, kişinin kendine güvenini azaltır (68).

Dürtüsellik, fiziksel olarak tehlikeli etkinliklere kalkışma, sıra bekleyememe, sınıfta konuşma, diğerlerinin konuşmalarının ve oyunlarının arasına girmeyi içerir. Dürtüsellik ayrıca, arkadaşlarla, anne-babayla ve öğretmenlerle tartışmalara, arkadaşlar tarafından reddedilmeye ve fiziksel kavgalara neden olabilir. DEHB olguları, hem ailelerinden hem de öğretmenlerinden ve arkadaşlarından sık sık olumsuz geri bildirimler aldıkları için, kendilerine güveni az olan, anksiyete ve depresif durumlara yatkın çocuklardır. Özellikle okul çağından beri devam eden bu olumsuz geri bildirimler, olguların ergenlik döneminde hem içe hem de dışa yönelim sorunlarına yatkınlık göstermelerine neden olur. DEHB olguları ödülleri gecikmesine dayanamazlar ve dürtüsellikle kısa dönemdeki ödülleri uzun dönemdeki daha büyük ödüllere tercih ederler (67).

Aşırı hareketlilik, aileler ve öğretmenler tarafından da gözlemlenebilir. Günlük etkinliğin ölçümleriyle, DEHB olgularının, hem uykuda hem de uyanıkken kontrol olgularına göre daha hareketli oldukları görülebilmektedir. Aileler, aşırı hareketlilikle ilişkili belirtilerin kendi sosyal yaşamlarını çok olumsuz etkilediğini genelde belirtirler. Yaşla kaba motor aktivite azalır, yerini rahatsızlık hissine bırakabilir (67).

2.1.6. Eşlik Eden Bozukluklar ve Ayırıcı Tanı

Çocuk ve ergenlerde duygusal, bilişsel ve davranışsal problemlere yol açan önemli bir hastalık olan DEHB, psikiyatrik bozukluklarla yüksek oranda birliktelik

gösterir. Birleşik tip DEHB' li çocukların %75'inde en az bir psikiyatrik tanı daha mevcuttur (69). Okul çağında görülen DEHB' ye eşlik eden psikiyatrik bozukluklar sırasıyla; Karşıt gelme bozukluğu (%40), Anksiyete bozuklukları (%34), Davranış bozuklukları (%14), Tik bozukluğu (%11), Depresyon (%4), İki uçlu bozukluk (%2) (70). 2015 yılında Jensen ve arkadaşlarının yaptığı büyük bir çalışmada en çok görülen eş tanıların davranış bozukluğu, tik bozukluğu, anksiyete bozuklukları ve öğrenme sorunları olduğu görülmüştür (71).

DEHB'li ergenlerde yapılan bir çalışmada psikiyatrik komorbidite oranları sırasıyla; Davranış bozuklukları (%31), Anksiyete bozuklukları (%26,6), Depresyon (%24), Madde kötüye kullanımı (%16), Karşıt gelme bozukluğu (%13,8), Tik bozukluğu(%5,9) olarak bulunmuştur (72).

Kız ve erkeklerdeki belirti farklılıkları üzerine yapılan 18 çalışmanın incelendiği bir gözden geçirmede; DEHB' li kızların, erkeklere göre daha belirgin bilişsel gerilikleri olduğu, hiperaktivite derecelerinin düşük olduğu ve daha az oranda davranış bozukluğu gösterdikleri saptanmıştır (73).

DEHB belirtileri birçok psikiyatrik bozukluğun “özgün olmayan belirtileri” olduğu için, diğer psikiyatrik bozukluklarla karışma ya da eşlik etme ihtimali yüksektir. Özgül öğrenme bozukluğu, major depresif bozukluk, mental retardasyon, iki uçlu bozukluk, anksiyete bozuklukları, madde kullanım bozukluğu gibi bozukluklar başta olmak üzere psikiyatrik olan ve olmayan birçok durum göz önünde bulundurulmalıdır (31).

2.1.7. Tedavi

DEHB süregelen bir bozukluk olduğu için tedavide multidisipliner yaklaşımın önemli çok büyüktür. Günümüzde ilaç tedavileri ve psikososyal-davranışçı yaklaşımları içeren çoklu tedavi yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.1.7.1.İlaç Tedavileri

DEHB tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlar uyarıcı ve uyarıcı olmayan ilaçlar olarak iki gruba ayrılabilir.

2.1.7.1.1. Uyarıcı ilaçlar

Bugüne kadar yapılmış olan bilimsel araştırmalar uyarıcı ilaçların Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun tedavisinde en etkili ilaç grubu olduğunu göstermiştir. Amfetaminler (Adderall, Adderall XR, Dexedrine, Methamphetamine), Metilfenidat (Methylphenidat, Dexmethylphenidat, Ritalin SR, OROS- metilfenidat), Dexedrine ve Pemoline adlı uyarıcı ilaçlardan sadece Metilfenidat ülkemizde bulunmakta ve kırmızı reçeteye satılmaktadır (52).

Metilfenidatın bilinen en sık yan etkileri bulantı, iştahsızlık, kilo kaybı, uyku bozukluğudur, sinirliliktir. Diğer olabilecek yan etkiler ise sık olmamakla birlikte, halüsinasyonlar, libido artışı, deri döküntüleri, manik/psikotik reaksiyonlar ve obsesif kompulsif semptomlardır (74).

2.1.7.1.2. Uyarıcı olmayan ilaçlar

Atomoksetin, 2002 yılında Food and Drug Administration (FDA) onayı alarak, 6 yaş üstü DEHB' li bireylerin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Atomoksetin kullanımında ortaya çıkabilecek sık yan etkiler arasında iştahsızlık, sedasyon, bulantı-kusma, terleme, uykusuzluk, çarpıntı sayılabilir (75).

DEHB tedavisinde eş tanılar da dikkate alınarak olarak klonidin, guanfasin, imipramin, bupropion, modafinil gibi ilaçlar da kullanılabilir (61).

2.1.7.2. İlaç Dışı Tedaviler

Psikoeğitim, aile eğitimi ve bilişsel davranışçı terapi kullanılan yöntemler arasındadır. Özellikle ilaca yanıt vermeyen ya da ilaç kullanımının düzenli olmadığı olgularda ilaç dışı tedavilerin önemli daha da fazladır (76).

2.1.8. Prognoz

DEHB belirtileri, ergenlik ve yetişkinlik dönemlerine kadar devam edebilir ya da hiperaktivite belirtileri azalırken, dikkat ve dürtüsellik problemi devam edebilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda DEHB tanısı almış bireylerin %80'inde DEHB semptomlarının devam ettiği, yetişkinlikte ise %30-65'inde belirtilerin devam ettiği gösterilmiştir (66). Psikiyatrik bozuklukların yaşamın ilerleyen dönemlerinde DEHB

olan çocuklarda kontrol grubuna oranla çok yüksek olduğu gözlenmiştir. Örneğin DEHB olan kişilerin yaklaşık 1/3'lük kısmında ileriki yıllarda alkol-madde kullanım bozukluğu, antisosyal kişilik özellikleri, depresyon ve anksiyete bozukluklarından herhangi birinin ortaya çıktığı gözlenmiştir (77).

2.2. Sirkadiyen Ritimler ve Kronotip

2.2.1. Tanım ve Genel Bilgiler

Canlıların biyolojik ritimleri; periyot, sıklık, büyüklük ve faz gibi özellikler gösteren, tekrarlayıcı olaylar olarak tanımlanır. Canlılardaki biyolojik ritimler genellikle çevre şartlarından döngüsel özellik gösterenlerle eş zamanlı olarak yürür. Eğer canlı dış ortamla ilişkili ise ve biyolojik ritimlerini dış dünyadan gelen uyarılarla düzenliyorsa böyle ritimlere bağlı “entrained” ritimler denir. Eğer canlı çevresel uyarılardan arındırılmış bir laboratuvar ortamında iç ritmini oluşturup sürdürebiliyorsa bu ritimlere de serbest “free-running” ritimler adı verilir (78). Sirkadiyen ritme olan ilgi her geçen gün artmakta olup, son olarak 2017 Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü, Jeffrey Hall, Michael Rosbash ve Michael Young’un sirkadiyen ritimle ilgili çalışmasına verilmiştir.

Canlılar dış ortamdan aldığı bazı sinyalleri ritimlerin düzenlenmesi için bir işaret olarak kullanır. Canlı gece gündüz göstereceği davranışların düzenlenmesi için ışık ve karanlığı bir çevresel ipucu olarak kullanır. Biyolojik ritimlerin düzenlenmesinde yer alan çevresel ipuçlarına “zeitgeber” (Almanca zeit=zaman geber=verici) veya “ritim verici” adı verilmektedir. Memelilerde ritim verici faktörler arasında en önemlisi ışıktır. Yılın mevsimleri, ay dönümleri, güneşin durumu diğer ritim verici faktörler arasında sayılabilir. Tek hücreli canlılardan, bitkilere, kuşlara ve insanlara kadar birçok organizma fizyolojilerini ve davranışlarını gece ve gündüz döngülerine göre senkronize eden endojen bir zamanlama sistemi geliştirmiştir. Bu sistem sirkadiyen saat olarak bilinmektedir. Latince’de “circa” yaklaşık, “diem” bir gün anlamına gelmektedir. Sirkadiyen saat ile ilişkili olarak insan metabolizmasında 24 saatte karanlık ve ısıya bağlı olarak gözlenen biyolojik değişiklikler “Diüurnal” ya da “Sirkadiyen” ritimler olarak tanımlanmaktadır (11).

Sirkadiyen saatin iki temel özelliği bulunmaktadır:

1. Dış uyarılardan bağımsız olarak yaklaşık 24 saatlik bir periyotta salınım gösterebilen endojen bir ritmisitesi bulunmaktadır. Yani sirkadiyen ritimler çevresel

değişimlere karşı organizmanın bir yanıtı değil, endojen olarak oluşturulan ritimlerdir. Çevresel uyarılar olmadığında veya canlı zıt özellikli çevresel koşullarda bırakıldığında da devam etmektedir.

2. Sirkadiyen ritim endojen olarak salınım göstermesine rağmen çevreden aldığı ışık, beslenme gibi bazı sinyalleri ritimlerin düzenlenmesinde işaret olarak kullanmakta ve ritmini oluşturmaktadır. Örneğin çevresel uyarılar olmadığında sirkadiyen ritim oluşabilmekte fakat 24 saatten sapmalar gösterebilmektedir. Periyot yaklaşık 24.5 saat sürmektedir. Çevre şartlarının normal olduğu dönemlerde, ışık-karanlık uyarıları ile ise sirkadiyen ritim her gün 24 saate ayarlanmaktadır (78).

Sirkadiyen ritimler fizyolojik performansı etkilediği gibi insanın ruh halini ve psikolojik performansını da etkilemektedir. Uyarılma teorisine göre performans ve ruh halinin öğleden sonra daha iyi düzeye ulaşmasının sebebi vücut ısısının sabaha göre öğleden sonra daha yüksek olmasıdır (79). Bellek performansının da benzer şekilde değiştiği, kısa süreli bellek performansı sabah saatlerinde yüksek olmasına karşın uzun süreli bellek performansının öğleden sonraki saatlerde daha yüksek düzeyde olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca problem çözme yeteneği, mental aritmetik performansı ve bellek çalışma hızının gece yarısında maksimuma ulaştığı tespit edilmiştir (80).

Sirkadiyen ritimlere bağlı görülen fizyolojik ve psikolojik değişiklikler bireysel farklılıklara göre de çeşitlilik göstermektedir. Kişiye bağlı gözlemlenen bu farklılıklar 1900'lü yıllarda tanımlanmış olup, "Sabahçıl" ve "Akşamcıl" karakteristik özellikleri olarak sınıflandırılmıştır (12). Bireysel farklılıklara bağlı olarak "Sirkadiyen Tip" tanımını ilk defa Kleitman kullanmıştır (81). Kleitman, bu tanıma göre sirkadiyen tipi "Sabahçıl Tip" ve "Akşamcıl Tip" olmak üzere iki kategoride değerlendirmiştir.

Biyolojik saatin türlere özgü olduğu hem insan hem de hayvan deneylerinde gösterilmiştir (82,83). Varyasyonlar sirkadiyen saatteki bireysel farklılıklardan sorumludur (84). Bireyler çevresel ipuçlarıyla spesifik bir zamansal ilişki içindedir. Gün doğumuyla uyanma, minimum vücut sıcaklığı, melatonin deşarjı herkeste farklıdır. Bu dış ve iç saat arasındaki faz farkından kaynaklanır. İnsanlar bu özellikleriyle birbirlerinden ayrılırlar ve böylelikle farklı kronotipler oluşur (78). Kronotip, sirkadiyen ritmin dışsal göstergesidir ve tercih edilen uyku ve uyanık saatleri gibi davranışsal bileşenlerden oluşur (13). Kronotip, uyku takvimini, düzenini, süresini, ihtiyacını, kalitesini, gündüz uykululuğunu ve işe geçişe uyum sağlamayı yakından etkilemektedir.

İlk tanımlandığında sadece “Sabahçıl” ve “Akşamcıl” olarak kategorize edilen kronotip şuan 3 grupta sınıflandırılmaktadır:

- **Sabah aktif tip:** Etkin olunan saatler gündüzdür.
- **Ara form:** Sabah ve akşam aktif tipe uymayan ara gruptur.
- **Akşam aktif tip:** Gece daha fazla etkin oldukları zamandır.

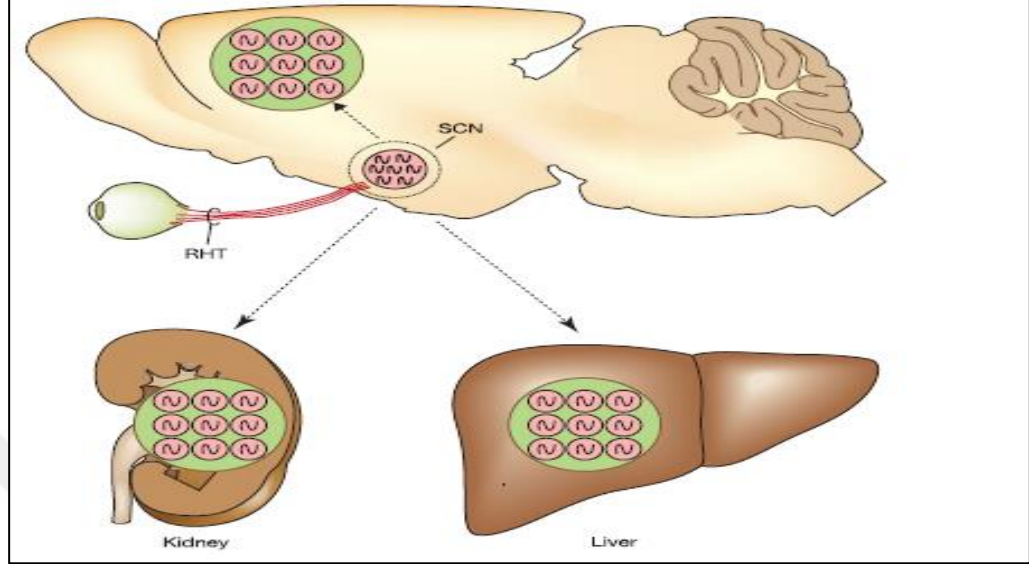
Kronotip sınıflamasına göre sabah aktif tiplerin akşam erken yatıp sabah erken kalktıkları, günün ilk periyodu olan sabah saatlerinde kendilerini daha iyi hissettikleri ve performanslarının da akşam saatlerine göre sabah saatlerinde daha iyi olduğu belirtilmiştir. Akşam aktif tiplerin ise gece geç saatte yattıkları, sabah güçlükle uyanabildikleri, kendilerini öğleden sonra daha iyi hissettikleri ve performanslarının da öğleden sonra daha iyi olduğu ifade edilmektedir (12,85). Yapılan çalışmalar ışığında sabahçı ve akşamcı tiplerin tanımlanmasıyla kişilerin 24 saatlik zaman dilimi içinde fiziksel ve psikolojik performanslarının günün hangi zaman diliminde daha iyi olduğu ve uyku-uyanıklık zamanları gibi değişik konulardaki tercihlerini belirlemenin olası olduğu anlaşılmıştır (86).

Kronotipin, biyolojik, fizyolojik ve davranışsal komponentleri mevcuttur. Biyolojik bileşenlerinde vücut sıcaklığı, hormon salınımı (melatonin, kortizol, büyüme hormonu vb), REM ve non REM dönemleri gibi faktörler incelenmektedir (87).

2.2.2. Kronotipin Biyolojik Bileşenleri

Memelilerde saat merkezi (pacemaker) optik sinirin yukarısında yer alan ventral hipotalamus içerisindeki suprakiazmatik nükleustur (SCN). Sirkadiyen saat gen ekspresyonundan kompleks davranışlara (uyku ve performans) kadar birçok fizyolojik olayı kontrol eder. Güneş zamanı ve sosyal zamana maruz kalmadığında da biyolojik saat 24 saate yakın bir endojen periyotta serbest hareket eder. Çoğu hayvandan farklı olarak memelilerde ışık en çok gözlerden algılanır. Işık ganglion hücre tabakasındaki melanopsin fotopigmentleri ile algılanır ve retinohipotalamik yolak vasıtasıyla SCN’ye ulaşır. Bilateral bulunan ve yaklaşık 20,000 olan SCN nöronları 24 saatlik günlük sirkadiyen ritmi ayarlar (88). SCN, hücreler, dokular ve organlarda(özellikle böbrek ve karaciğer) bulunan tüm periferik osilatörlerin fonksiyonel zaman senkronizasyonundan sorumludur. Çevresel yapılarla iletişim hem sinir hem de endokrin faktörler yoluyla

gerçekleşir ve merkezi sinir sistemi, otonom sinir sistemi ve endokrin dokular da dahil olmak üzere farklı insan sistemlerinin senkronize işleyişini geliştirir (89). (Şekil 1)



Şekil 1: SCN ve Periferik Düzenleyiciler (Böbrek ve Karaciğer)

Sirkadiyen saatin çevresel ipuçlarına yanıtı bulunduğu zamana göre çeşitlilik gösterir. Örneğin gece geç saatlerde ve sabah erken saatlerde sirkadiyen ritmin ayarlanmasında ışık öncelikliken, öğleden sonra ve akşam saatlerinde saat önceliklidir (90,91).

Uyku-uyanıklık döngüsü de suprakiazmatik çekirdek ile düzenlenmektedir. Sirkadiyen süreçler homeostatik süreçlerle etkileşerek uyanıklığı sürdürmektedir. Sirkadiyen süreçler özellikle uyku zamanlaması ve uyanıklık durumuyla ilişkiliyken homeostatik süreçler uykunun süresi ve yapısını düzenlemektedir (92). Sirkadiyen ritimdeki ve uyku-uyanıklık döngüsündeki değişiklikler genellikle biyolojik saatteki değişikliklerle ilişkilidir. Biyolojik saatteki değişiklikler ise nörotransmitter aktivitesindeki değişikliklerle birlikte olmaktadır. (93)

2.2.3. Kronotipi üzerine etki eden faktörler

Nöroendokrin sistem, genetik yapı, yaş, cinsiyet, pubertal durum ve enlemböylam kronotipi ile ilişkili bulunmuştur.

Kronotipik tercihlerin ana iskeletini nöroendokrin sistem oluşturmaktadır. Hormonların gün içi seviyelerinin değişmesinin yanı sıra reseptör duyarlılığında da

değişiklikler olmaktadır. ACTH-kortizol salınımı, büyüme hormonuna hedef dokuların yanıtının gün içinde değişmesi bu duruma örnek gösterilebilir. Özellikle melatonin gibi sirkadiyen ritim elemanlarının suprakiazmatik çekirdek aktivitesiyle yakından ilişkili olduğu bilinmekteyken adrenal bez ve pankreas hormonlarının salınım saatlerinin periferel kontrollerinin de olabileceğine dair bulgular elde edilmiştir. TSH ve kortizol salınımı uyku-uyanıklık gibi davranışsal-dışsal süreçlerden etkilenmezken, prolaktin ve büyüme hormonu salınımı dışsal süreçlerle de yakından ilişkilidir. Dışsal etkenlerden etkilenmeyen süreçler, temel olarak transkripsiyona ve buna bağlı oluşan negatif geri bildirime dayalı olarak çalışmaktadır. Bu süreçteki en önemli genler CLOCK ve BMAL1 genleridir (94).

Kişilerin kronotipik özellikleri yaşam boyu değişir. Çocuklar sıklıkla sabahçıdır (95). Ergenler 12-14 yaş civarında daha akşamcı olmaya başlarlar. Ergenlikte bu akşamcılığa kayışın pubertal gelişimle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ergenlik döneminin sonunda tekrar sabahçılığa dönüş gözlenmektedir (96). Erkeklerin en akşamcı oldukları ortalama yaş 21 iken, kadınlarınki 19,5' tir (97). Cinsiyet farkı 50 yaş civarında kaybolur, bu yaş ortalama menapoz yaşı ile aynı dönemlere denk gelmektedir. Kronotipideki bu dramatik değişikliklerin puberte ve menapozla birlikte olması hormonal değişikliklerin kronotipi üzerindeki etkisinin büyüklüğünü de kanıtlamaktadır (98).

Cinsiyet ve kronotipi arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalardaki sonuçlar birbirleri ile tutarsızdır. Bazıları kadınlarla erkekler arasında kronotipik açıdan fark olmadığını belirtirken, bazı çalışmalar da kadınların erkeklere göre anlamlı ölçüde daha sabahçı olduğu belirtmiştir (99,100).

Değişik coğrafya ve kültürlerde yapılan çalışmalar enlem-boylam ve kültürel yapının kronotipi üzerine olan etkisini göstermiştir. Akdeniz bölgesinde yaşayan insanlar ılıman kuşaklarda yaşayanlara göre daha akşamcıdırlar (101).

2.2.4. Kronotipin Psikiyatrik Bozukluklarla İlişkisi

Psikiyatrik bozukluklar ile kronotip arasındaki ilişki birçok çalışma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Uyku-uyanıklık döngüsü ve sirkadiyen ritim bozuklukları psikiyatrik bozuklukların arasında geniş bir yer almakla beraber, sıklıkla klinik şiddet ve azalmış yaşam kalitesi ile ilişki bulunmuştur (87). Anksiyete bozuklukları,

duygudurum bozuklukları, kişilik yapısı, DEHB ve bazı çalışmalarda psikozla bile ilişkili bulunmuştur (87).

Depresyon tanı ölçütleri arasında uykuda yetersizlik, gündüz uykululuğu gibi maddeler bulunmaktadır (1). Sirkadiyen ritimle ilişkili biyolojik göstergeler olan melatonin, kortizol düzeyleri, kalp hızı ve vücut sıcaklığının da depresyonda değişikliğe uğradığı gösterilmiştir (93,102–104). İlişkinin bu derece kuvvetli olması tedavi açısından da yol gösterici olmuş, ışık tedaviler ve melatonin depresyon tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (87). Agomelatin bugün için depresif bozukluk tedavisinde kullanım endikasyonu alan preparatlar içerisinde (105).

Diurnal değişiklikler mevsimsel depresyon, iki uçlu bozukluk ve şizofrenide de görülmektedir (106–108). Bu hasta gruplarında yapılan başka çalışmalarda akşam tip kronotip tercihinine sahip hastalarda belirti şiddeti daha fazla bulunmuştur (109,110). Anksiyete, depresyon belirtileri ve madde kötüye kullanımı akşam aktif tip ergenlerde daha çok görülmektedir (111–113).

Yenilik arayışı mizacına sahip olma ve dürtüsellik akşam aktif tipte daha çok görülmekteyken zarardan kaçınma, sebatkarlık, kendini yönetebilme mizacı daha az görülmektedir (114). Sorunlu internet kullanımı ve facebook kullanımının yoğun olması da akşam tiplerde daha sık görülmektedir (115,116).

Akşam aktif tipe sahip bireylerde daha çok uyku bozukluğu, gündüz yorgunluğu, duygusal ve davranışsal sorunlar, kötü akademik ve mesleki işlevsellik, alkol-madde kullanımı ve artmış suisidalite görülmektedir (117,118). Akşam aktif tip olmakla akademik başarı arasında negatif bağıntı saptanmışken sabah aktif tipte olmakla akademik başarı arasında pozitif bağıntı tespit edilmiştir (116).

Akşam aktif tip bireylerde psikiyatrik bozukluklara ek olarak diyabet, hipertansiyon, fibromyalji ve astım gibi medikal hastalıklar daha sık görülmektedir (119,120).

2.2.5. DEHB ile Kronotip İlişkisi

DEHB' lilerde uyku sorunları aileler tarafından sıklıkla belirtiliyor olması rağmen, uyku sorunlarının DEHB patofizyolojisine ne ölçüde katkı sağladığı ve uyku mekanizması ile DEHB patofizyolojisi arasındaki ilişkinin ne olduğu tam olarak aydınlatılmamıştır. Zamanın DEHB' li çocuklar üzerine etkisinin saptanması, hangi

saatler arasında optimal dozlama yapılacağı ve belirli bir saatte meydana gelen davranış problemlerinin etkin şekilde çözümüne katkı sağlayacağından önemli olabilir. Sirkadiyen ritim ve uyku-uyanıklık ritmindeki bozulmaların da semptom şiddeti ve işlevsellik üzerine önemli etkileri vardır. 8-13 yaşlarındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada DEHB belirtileriyle kronotip tercihleri arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Çocuklar ve gençler için davranış değerlendirme ölçeği (CBCL) kullanılarak yapılan çalışmada, akşamcı tiplerde daha fazla dikkat problemleri ve yıkıcı davranışlar tespit edilmiştir (121).

Rybak ve arkadaşları, DEHB' li yetişkinlerden oluşan bir popülasyonda, sonbahar/kış döneminde sirkadiyen faz gecikmesi olduğunu saptamıştır. Ayrıca hem objektif hem de subjektif testlerde akşamcı tiplerin dikkat eksikliği ölçümlerinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (122). Akşamcılık ile DEHB arasındaki ilişki olduğu komorbid mevsimsel duygudurum bozukluğu olmayan durumlarda da saptanmıştır. Bu çalışmada yazarlar, akşamcılık ile dikkatsizlik arasında önemli bir ilişki olduğunu bulmuş olmalarına rağmen, hiperaktivite ve dürtüsellik ile akşamcılık arasında güçlü bir ilişki saptayamamışlardır. Bu sebeple, akşamcılığın daha çok DEHB' nin dikkatsiz alt tipinin endofenotipini oluşturabileceğini önermişlerdir (123).

DEHB' li çocuklarda uykuya geç dalma mevcuttur. Tedavi almayan DEHB' li çocuklar kontrollere göre daha kısa uyku ve daha uzun uyku başlangıç süresine sahiptirler (124). 2017 yılında yayınlanan bir gözden geçirmede de DEHB' lilerin kronotip tercihinin daha çok akşamcı tip olduğu, melatonin salınımının geç başladığı ve uyku başlatma sorunu olduğu belirtilmiştir (125). DEHB' li çocuk ve ergenlerde geç uykuya dalma ve daha kısa uyuma ile ilişkili olarak gün içi uykululuk daha yüksektir. DEHB' li çocuklar gün boyu daha uykululardır ve en fazla uykululuk sabah saatlerinde gözlenmiştir. Bu bulgular gecikmiş sirkadiyen ritim olduğunun kanıtlarını arttırmaktadır (126).

DEHB alt tiplerini araştıran çalışmaların sonuçları karışıktır. Bazı çalışmalar DEHB-D alt tipinin, bazıları da DEHB-B alt tipinin sirkadiyen ritim bozuklukları ile daha çok ilişkili olduğunu belirtmektedir. DEHB alt tipleri (dikkatsiz, hiperaktif-impulsif veya birleşik tip) arasında uyku kalitesini araştıran bir çalışmada birleşik ve hiperaktif-impulsif alt tiplerinin, dikkatsiz alt tip ve kontrol grubuna kıyasla daha uzun uyku süresine sahip olduğu bulunmuştur. Bunun tersine gündüz uykusu ve uyuklama,

erken insomnia ve orta insomnia, uyku terörü ve kabus, birleşik ve dikkatsiz alt tipte, hiperaktif-impulsif alttıpe göre daha fazla bulunmuştur. Uyurgezerlik, kabus bozuklukları ve sirkadyen ritim bozuklukları, birleşik tipte dikkatsiz tipte göre daha baskındır (127). 2015’ te yapılan büyük bir çalışmada klinik düzeyde olmayan ergenlerdeki DEHB semptomlarının şiddetinin bazı uyku düzensizliklerinin (ör; az uyku etkinliği, geç uyku vakti, uzun uykuya dalma süresi, uyku başlangıcı sonrası daha uzun süre sonra uyanma, uzun uyku ihtiyacı) varlığı ile orantılı olduğu bulunmuştur (128).

2.2.5.1.DEHB’lilerde Aktigrafi ve Polisomnografi

Aktigrafi ve polisomnografi uyku/uyanıklık döngüsünü, uyku ve aktivite parametrelerini ölçmek için kullanılır.

Kronotip ölçümünde altın standart aktigrafidir (129). Aktiktafik analiz, DEHB’ li çocukların klinik ortamda gündüz aktivitesinin kontrollere göre daha fazla olduğunu göstermiştir (130). Uyku günlükleri ve aktigrafi ile yapılan çalışmalarda, DEHB’ li çocuklarda uyku başlangıç zamanı, uyku süresi ve gerçek uyku vakti ile ilgili uyku parametrelerinde artmış çeşitlilik saptanmıştır. Bu durum çocukluk çağı DEHB’ de daha fazla uyku düzensizliğine işaret etmektedir (131). Yetişkin DEHB’ lilerde yapılan aktigrafide gündüz aktivitesinde artış raporlanmışken, gece aktivitesinde artış ile ilgili farklı görüşler vardır (132). Aktigrafi ayrıca komorbid insomnia eşlik eden ya da etmeyen yetişkin DEHB’ lilerde azalmış uyku etkinliği, uzanmış uyku başlangıç latansı ve kısalmış kesintisiz uyku süresini tanımlamakta da kullanılmıştır (132,133).

Polisomnografi çalışmalarında DEHB’ lilerde azalmış uyku etkinliği, artmış uyanıklık ve uyku başlangıcı sonrası artmış uyanıklık yüzdesi olduğu gösterilmiştir (134–137).

2.3. MicroRNA

2.3.1. Tarihçe ve miRNA kavramı

miRNA’lar yaklaşık 18-25 nt’lik RNA molekülleri olup gen ekspresyonunun düzenlenmesinde özellikle posttranskripsiyonel evrede etkilidir. miRNA’lar protein kodlamayan RNA’lar (non-coding RNA) grubundan RNA molekülleridir (138).

miRNA’lar ilk kez Victor Ambros ve ark. tarafından *Caenorhabditis elegans*’ta Lineage-Deficient-4 (lin-4) geni üzerindeki çalışmalarda keşfedilmiştir. Bu genlerde

kodlanmayan bir bölgenin (22 nükleotid) olduğunu görmüşlerdir (139). Sonrasında Gary Ruvkun ve ark. 21 nükleotid uzunluğundaki Lethal-7 (let-7) miRNA molekülünü keşfetmişlerdir (140). Bununla birlikte ‘RNA interferans–Çift iplikçikli RNA ile genlerin inaktivasyonu’ çalışmalarıyla Andrew Z. Fire ile Craig Mello 2006 yılında fizyoloji/Tıp Nobel ödülünü almışlardır (141).

2.3.2. miRNA sentezi ve biyogenezi

miRNA’lar ilk olarak RNA polimeraz II tarafından okunur ve uzun bir dizi olan primer miRNA (pri-miRNA) oluşur. Pri-miRNA’larda 5’cap (şapka) ve 3’ poli A kuyrukları bulunur (142,143). Bundan sonra pri-miRNA’lar Drosha (kesici bir enzim, RNaz II) ve DiGeorge Syndrome Critical Region Gene 8 (DGCR8, çift zincirli bir bağlanma proteini) vasıtasıyla yaklaşık 70 nükleotid uzunluğundaki prekürsör (öncü miRNA:pre-miRNA)’e dönüşür (144,145). Buraya kadar tüm süreçler nükleus içinde gerçekleşir ve miRNA ilmik şeklindedir. Bundan sonra pre-miRNA eksportin 5 proteini aracılığıyla nükleus porlarından geçer ve sitoplazmaya ulaşır (146). Burada DICER (RNaz III) kesici enzimi ve TRBP bağlanma proteini vasıtasıyla pre-miRNA’nın ilmik şekli bozularak tek zincirli hale gelir ve olgun miRNA’ya dönüşerek fonksiyonel bir hal alır (147).

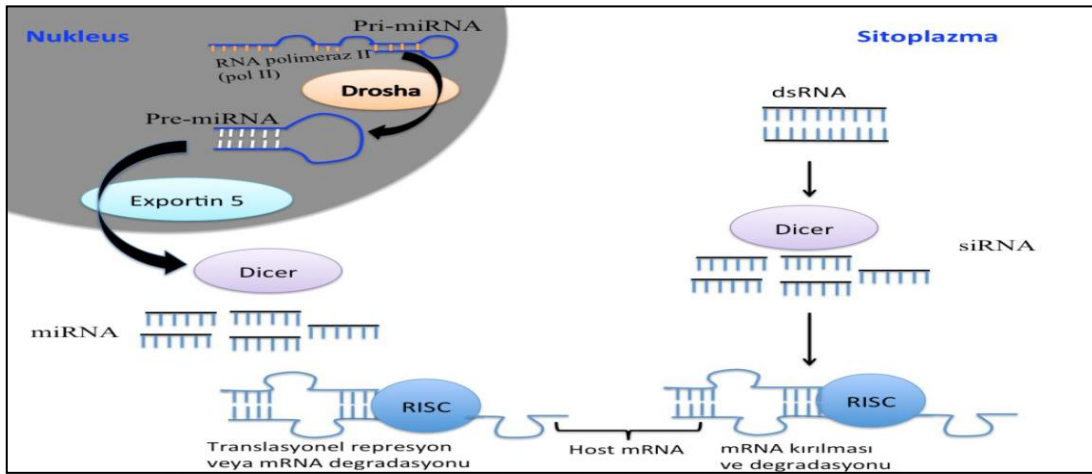
miRNA’lar üç esas mekanizma ile etki gösterirler (148):

1. Translasyonel baskılama
2. mRNA kesilmesi
3. Transkripsiyonel sessizleşme

2.3.2.1. RNA interferans mekanizması

miRNA ve siRNA (small interfering RNA) RNA interferans mekanizmasında en bilinen moleküllerdir. Bu moleküllerin ikisi de benzer mekanizmaya sahip olup, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynarlar (149). miRNA’lar saç tokası şeklinde ve endojen kaynaklı olup hedefine %100’lük bir komplementerlik sağlamazlar, siRNA’lar ise dsRNA kaynaklıdır (büyük ölçüde ekzojen), yabancı RNA’ya etki gösterip hedeflerine %100 bağlanırlar (150).

Tek zincirli hale gelmiş miRNA ve siRNA'lar bir ribonukeloprotein kompleksi olan RNA ile indüklenen susturma kompleksine (RISC) (PRK aktive edici protein, TRBP ve Argonat-2 proteinleri içerir) katılırlar. Sonrasında da hedef gen mRNA'sına tutunarak sustururlar veya baskırlar (151). (**Şekil 2**) RISC'e bağlı miRNA'lar çok sayıda geni (mRNA) hedefleyip susturabildiği gibi her Mesajcı Ribonukleik Asit (mRNA)'e de çok sayıda farklı miRNA bağlanabilir (152).



Şekil 2: Mirna Sentezi, Biyogenez ve RNA İnterferans Mekanizması

2.3.3. miRNA'ların düzenlenmesi

miRNA transkripsiyonlarının çoğu CLOCK/BMAL1 ve REV-ERBa/b gibi sirkadiyen transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenir (153). Ökaryot hücrelerde miRNA'ların büyük çoğunluğu (%60) genlerin intronik bölgelerinde bulunmaktadır; ancak genler arası bölgelerde (intergenik) veya ekzonlarda da bulunabilirler (148). Ayrıca polisistronik şekilde de kodlanmaktadır. miRNA'lar etkilerini nukleus dışında gösterdiğinden ekspresyonlarının posttranskripsiyonel olarak da düzenlendiği düşünülmektedir (154).

2.3.4. MikroRNA veritabanları ve hedef gen belirleme araçları

miRBase (www.mirbase.org), miRNA'lar (olgun ve öncül) için en sık kullanılan ve tüm türleri barındıran veritabanıdır. miRNA'lar için hedef gen tahminin yapıldığı veritabanlarında bazıları, Target Scan, PicTar, MiRanda, TarBase ve DianaTools'dur. miRNA ekspresyon paternleri için sıklıkla kullanılan veritabanları microRNA.org,

miRdb.org ve GEO'dur. Yeni nesil sekanslama verilerinin analizinde kullanılan veritabanları, miRNAkey, ProMIR, miRDeep, miReduce ve miRanalyzer'dır.

2.3.5. Psikiyatrik Hastalıklarda miRNA' ların Rolü

Genom Çapı İlişkilendirme Çalışmalarında (GWAS-Genomewide association studies) tek gen varyasyonlarının psikiyatrik bozuklukların etiyolojisini açıklamaya yeterli olmadığı belirtilmiş, bu hastalıklara çok sayıda genin küçük etkilerinin bir araya gelmesinin sebep olacağı belirtilmiştir. Genlerin etkilerine ek olarak gen-çevre etkileşiminin de fenotipin ortaya çıkmasında etkili olduğu vurgulanmıştır (155).

miRNA' lar gen ekspresyonu ve fonksiyonel yollar üzerinde geniş bir etkiye sahiptir. miRNA' ların psikiyatrik hastalıkların etiyolojisinde de önemli etkileri olduğu düşünülmektedir. miRNA ekspresyonu ile bağlantılı olduğu gösterilen ilk psikiyatrik hastalık Tourette Sendromu (TS), miRNA' nın etkisinin en çok araştırıldığı psikiyatrik bozukluk ise şizofrenidir (29,156). Yapılan üç farklı çalışmada şizofreni hastalarında BDNF, DRD1, NRG1 gibi genleri hedefleyen miR-15 ailesinin düzeyleri değerlendirilmiş ve üç çalışmada da frontal kortekste miR-15 ailesinin düzeylerinde artış olduğu görülmüştür (157–159). IUB olan hastaların postmortem serebellum dokularında miRNA düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada miRNA-34a düzeyinde artış olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada nöronal progenitor hücrelerde miRNA-34a ekspresyonunun artırılmasının nöronal farklılaşmayı, sinaptik proteinlerin ekspresyonunu ve nöronal morfolojiyi bozduğu, oysaki miR-34a ekspresyonunun azaltılmasının dentritik olgunlaşmayı arttırdığı gösterilmiştir (160). Şizofreni ve IUB un yanı sıra obsesif kompulsif bozukluk (OKB), MDB, otizm gibi birçok psikiyatrik hastalıkta miRNA' ların rolünün değerlendirildiği çalışmalar yapılmıştır (27,28,161,162). Bu çalışmalar henüz başlangıç aşamasında olmakla birlikte bu küçük moleküllerin psikiyatrik hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli gelişmelere yol açabileceği düşünülmektedir.

miRNA ve DEHB ilişkisini değerlendiren çalışmalar henüz başlangıç aşamasında olup, literatürde çok sık değildir. Daha önce ilaç kullanmamış DEHB' li çocuk ve sağlıklı kontrollerle yapılan bir çalışmada miR 18a-5p, 22-3p, 24-3p, 106-5p ve 107 seviyelerinin DEHB' li grupta anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunurken, miR 155a-5p seviyesinin DEHB' lilerde anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirtilmiştir (163).

miR let-7d düzeylerinin beyin gelişimi ve morfogenezde önemli düzeyde düzenleyici görevleri olduğu belirtilmektedir (164). Dopamin metabolizmasında önemli görevi olan tirozin hidroksilaz enziminde down- regulasyona yol açan galektin-3 ile miR let-7d arasındaki ilişki incelenmiştir. DEHB'lilerde miR let-7d düzeyinde artış olduğu ve bu artışın serum galektin-3 düzeylerinde azalmaya yol açtığı görülmüştür. Bu sonuçlara göre Wu ve ark. tarafından serum miRNA let-7d düzeyinin DEHB'lilerde yeni bir moleküler belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (165).

2.3.6. Kronotip ile ilişkili genler ve aday miRNA' lar

2.3.6.1.Kronotip ile ilişkili genler

Sirkadiyen ritim ve onun dışsal gösterimi kronotip, moleküler düzeyde bir dizi clock genleri (CLOCK, BMAL1, PER, CRY, REV-ERB alpha and RORA) tarafından transkripsiyon-translasyon geribildirim döngüsü ile kontrol edilir (14). Bu genlerin sirkadyen ekspresyonu “E-boxes, REV-ERB alpha/ROR (retinoic acid-related orphan receptor) response elements (RRE) ve DBP/E4BP4 binding elements” aracılığıyla düzenlenir. Clock genleri döngüsünde, CLOCK ve BMAL, dimerize olarak, PER ve CRY genlerinin promotör bölgesine bağlanarak ifadelerini başlatır. Daha sonra PER ve CRY genleri bir baskılayıcı kompleks oluşturur ve negatif feedback mekanizması ile kendi transkripsiyonları da dahil olmak üzere, CLOCK/BMAL protein kompleksi tarafından indüklenen genleri inhibe ederler. Döngünün REV-ERB/ROR bileşeni de BMAL1 transkripsiyonuna farklı bir koldan feedback sağlar (166). Döngü sırasında clock gen protein ürünlerinin, protein stabilitesinin değiştirilmesi, dönüştürülmesi veya ince ayar yapılması gibi post translasyonel önemli değişiklikler olur (167).

2012 yılında Baird ve arkadaşları tarafından yapılan bir genetik çalışmada DEHB hastaları ile kontrol grubu arasında BMAL1 ve PER2 genlerinin ritmik ekspresyonu değerlendirilmiştir. Bu çalışmada DEHB' lilerde ritmik ekspresyonun kaybolduğu gösterilmiştir (168). BMAL1 ayrıca CLOCK geni ile birlikte SCN nöronlarının ateşleme hızını düzenleyerek davranışsal ritimleri düzenleyebilir (169). Çalışmalardan da görüldüğü üzere BMAL1 geninin sirkadiyen ritmi ve kronotipi düzenlemedeki önemi çok büyüktür.

2.3.6.2. miR-142-3p

Son zamanlarda yapılan araştırmalarda miRNA' ların memelilerde kronotip tercihini düzenlediğine dair bulgular elde edilmiştir. miR-142-3p' de bu çalışmalarda hedeflenen miRNA' lardan birisidir. miR-142-3p, temel clock genlerinden olan BMAL1'in 3'-UTR aktivitesinin ve ekstraselüler ekspresyonunun en iyi mod lat rlerindendir. Ayrıca miR-142-3p'nin ekspresyonu da CLOCK/BMAL1 heterodimerleri tarafından düzenlenir. CLOCK/BMAL1 heterodimerleri bu düzenlemeyi E-Box'a bağlanıp, miR-142-3p ekspresyonunu aktive ederek yapar. Aktive olan miR-142-3p de 3'UTR'yi hedef alarak BMAL1'in negatif bir regolat r  olarak görev yapar (170). 2013 yılında farelerde yapılan başka bir çalışmada, miR-142-3p' nin BMAL1' in post transkripsiyonel modülasyonunda ve SCN' nin sirkadiyen işlevine aracılık eden moleküllerin salınımının düzenlenmesinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (171).

miR-142-3p araştırıldığı psikiyatrik bozukluklarından bir başkası da travma sonrası stres bozukluğudur(TSSB). Yapılan çalışmada amigdala ve serumda miR-142-3p'yi de kapsayan dokuz miRNA incelenmiş olup, bunlardan miR-142-3p dahil beş tanesinin abartılmış ve geç ortaya çıkan korkuda etkili olabileceği belirtilmiştir (172).

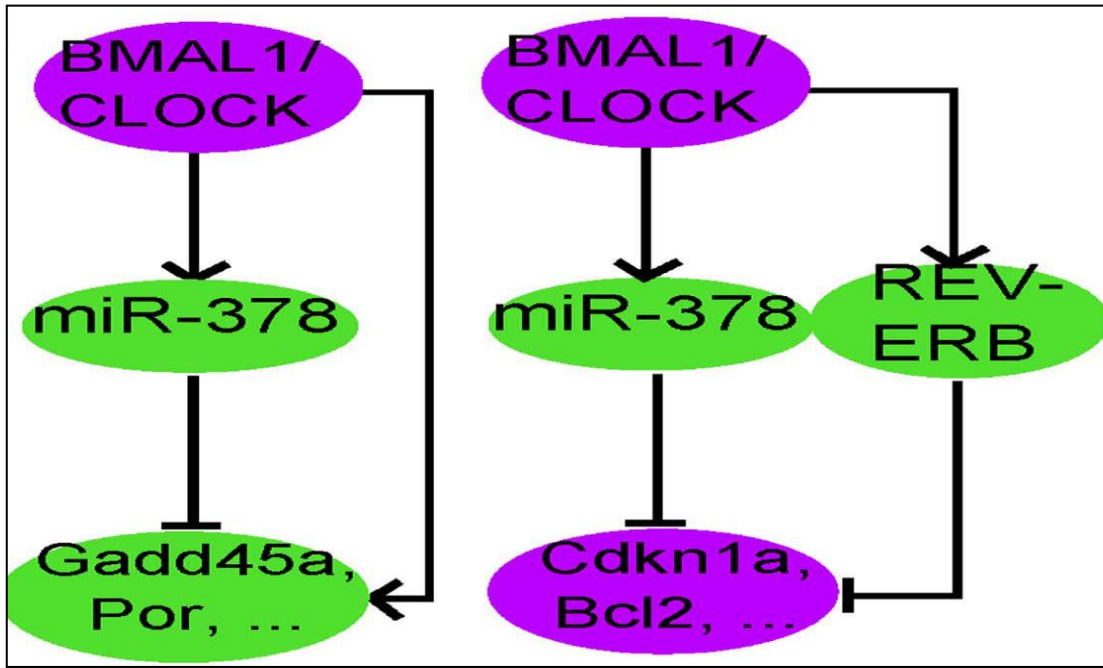
miR-142-3p'nin Dopamin D1 reseptörleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmanın sonuçlarında, endojen miR142'nin inhibisyonunun D1 reseptör ekspresyonunu arttırdığı belirtilmiştir (173). Daha  nceki çalışmalarda belirtildiği üzere DEHB' lilerde D1 reseptör aktivasyonu düşük olup, hatta metilfenidat tedavisi ile postsinaptik nöronlarda D1 reseptör aktivasyonu sağlanmaktadır (173,174).

2.3.6.3. miR378

Memelilerde ana sirkadiyen ritim düzenleyicisi olan SCN, düzenleyici görevi için bilgileri en çok gözden gelen ışık düzeyine göre algılar. Işık bilgisine ek olarak böbrek ve karaciğer gibi periferel dokulardan da bilgiler alarak düzenleyici görevini yerine getirir (175).

miR-378 psikiyatrik bozukluklarda henüz çok çalışılmamış bir miRNA olmakla birlikte, özellikle kolon kanserlerinde olmak üzere birçok çalışmada araştırılmış, proliferasyonu, hücre g    ve invazyonu baskıladığı gösterilmiştir (176,177). Ayrıca miR-378 hücre döngüsü, hücre proliferasyonu ve transformasyonu, metabolizması,

adiposit farklılaşması ve stres tepkileri ile ilişkili olduğu düşünülürken, miR-378' in sirkadiyen ritmindeki fonksiyonları ve kronotip tercihleri ile ilişkisi henüz net olarak ortaya konmamıştır (178–180). miRNA-378' in sirkadiyen ritim üzerine etkili olup olmadığını araştıran bir çalışma, fare karaciğerinden salınan 57 miRNA incelenmiş. miR-378 'in aşırı ekspresyonunun, sirkadiyen ritim genleri üzerinde yüksek temsiliğin olduğu gözlenmiş ve BMAL1/CLOCK protein kompleksinin kontrolü altında olduğunu belirtmişlerdir (181). (Şekil 3)



Şekil 3: miR378 ile düzenleyici gen motifleri

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Deseni

Bu araştırma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran daha önce ilaç tedavisi almamış DEHB' li çocuklarla, kontroller arasında miRNA-142-3p/miRNA-378 düzeylerini ve kronotipik özelliklerini karşılaştırmayı amaçlayan kesitsel bir çalışmadır. Araştırma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 2016/219 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Gaziantep, sosyal, kültürel, ekonomik ve coğrafik açıdan Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin en gelişmiş ili olup, 2014 yılı Türkiye İstatistik Kurumu adrese dayalı nüfus kayıt sistemi sonuçlarına göre Gaziantep'in toplam nüfusu 1 974 244'dür (182). Araştırma kapsamına, Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve DEHB tanısı alan hastalar alınmıştır.

3.3. Araştırmanın Evreni

Eylül 2016 ile Ocak 2017 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na tedavi amaçlı ilk başvuran, DSM-V' e göre DEHB tanısı alan ve araştırmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan 50 DEHB hastası ve 44 sağlıklı kontrol alınmıştır.

3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri

3.4.1. Araştırmaya dahil olma kriterleri

- a. Gaziantep Üniversitesinde Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümünde DEHB tanısı alma
- b. Çalışmaya katılmaya gönüllü olma
- c. 6-17 yaş aralığında olması

3.4.2. Araştırmaya almama kriterleri

- a. Çalışmaya katılmak istememe
- b. Çocukta mental retardasyon, yaygın gelişimsel bozukluk, psikotik bozukluk, duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, tik bozukluğu olması
- c. Annenin ölçekleri doldurabilecek sosyokültürel seviyede olmaması
- d. Çocukta bilinen ek kronik fiziksel hastalık olması (DM, astım, kanser, epilepsi vb.)

3.5. Araştırmanın Yürütülmesi ve Yöntem

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Eylül 2016 ile Ocak 2017 tarihleri arasında DEHB tanısı almış hastalar içerisinde araştırmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan DEHB'li 50 çocuk ve 44 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır.

Hastalarda DEHB tanısının saptanması amacıyla araştırmacı tarafından çocuklar ve ebeveynlerine Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) yapılmıştır.

Hastaların tıbbi kayıtları ve izlem notları incelenmiş; yaş, cinsiyet, eş hastalıklar gibi bilgiler not edilmiştir. Ebeveynlere; Sosyodemografik Veri Formu, Conner's Anababa Derecelendirme Ölçeği (CADÖ) DSM-IV DEHB belirti listesi, Çocukluk Dönemi Kronotip Anketi (ÇDKA/CCQ) ölçekleri doldurulmak üzere verilmiştir.

DEHB olan hasta ve sağlıklı kontrollerden saat 9.00'da alınan tam kan örneklerinden plazma eldesi yapıldı. Hasta ve kontrol plazmasından miRNeasy Mini Kit (Qiagen, California, USA) kullanılarak miRNA'yı da içeren total RNA elde edildi. İzole edilen RNA örnekleri komplementer DNA'ya (cDNA) çevrildi. cDNA örneklerine ön amplifikasyon protokolü uygulandı. Amplifiye olan cDNA'lar daha sonraki incelemeler için -80°C'de tutulmuştur.

Kantitatif Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qRT-PCR) reaksiyonları yüksek işleme kapasiteli bir cihaz (BioMark; Fluidigm, San Francisco, CA) ile gerçekleştirildi. Bu şekilde miRNA ekspresyon seviyelerinin araştırılması ve gruplar arasında kıyaslanması hedeflenmiştir.

3.6. Veri Toplama Araçları:

3.6.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu:

Hastanın sosyodemografik verileri içinde hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, ebeveynlerin yaşları, meslekleri ve eğitim düzeyleri, ailenin yapısı, durumu ve gelir seviyesi ve herhangi bir psikopatolojiye sahip olup olmadığı ile ilgili bilgiler yer almaktadır (Bkz Ek1).

3.6.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T)

Kauffman ve arkadaşları 6-18 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde psikopatoloji taramak amacıyla ÇDŞG-ŞY' yi DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre geliştirilmiştir. ÇDŞG-ŞY, yarı-yapılandırılmış bir görüşme formudur. Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılan yarı-yapılandırılmış bir görüşme olan ÇDŞG-ŞY-T, öğrenme güçlüğü, gelişimsel bozukluklar ve negatif semptomlu şizofreni dışında birçok psikiyatrik bozukluğu taramaktadır (156,183).

3.6.3. Conner's Anababa Değerlendirme Ölçeği (CADÖ-48)

Dikkat eksikliğini tarayan 5, hiperaktiviteyi tarayan 4, karşıt olma karşıt gelme bozukluğunu tarayan 5 ve davranım bozukluğunu tarayan 11 madde içermektedir (Bkz Ek 3). Her madde belirtilerin sıklığına göre 0, 1, 2 veya 3 olarak puanlandırılmaktadır. Türkçe uyarlaması Dereboy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Toplamda 48 maddeden oluşmaktadır (184).

3.6.4. Çocukluk Dönemi Kronotip Anketi (ÇDKA, Children's chronotype questionnaire)

Bu anket Münih kronotip anketi (MKTA) (185) ve Çocuklar için Sabahçılık Akşamcılık Ölçeğinden (186) adapte edilmiştir. Anne baba tarafından doldurulur. İlk 16 madde serbest ve planlanmış günlerdeki uyku/uyanıklık parametrelerini (yatağa gitme zamanı, ışıkları kapatma zamanı, uyku latansı, uyanma-yataktan kalkma zamanı, tamamıyla uyanık olduğu zaman, gün içi kestirmeler) sorgular. 17-26. maddeler

sabahçılık/akşamcılık puanlarını belirlemeye yöneliktir. 17,18,24 ve 25. maddeler ters madde olarak kodlanır. Ardından bu 10 sorunun puanları toplanır. Toplam puan 23 ve altında ise sabahçı, 24-32 arasındaysa ara form, 33 ve daha büyük ise akşamcı olarak değerlendirilir. Ayrıca çocuğun ortalama kaç saat 37 uyuduğu hesaplanır. Önce çocuğun tam olarak kaçta uyuduğu, sonra tam olarak kaçta uyandığı belirlenir. Ardından uyku süresi hesaplanır. Bu süreye eğer gün içinde kestirme yaptıysa o da eklenir ve kaç saat uyumuş olduğu bulunur. Hem programlı günler hem de boş günler için aynı işlem yapılır. Ardından son sayıyı hesaplamak için programlı günlerdeki uyku süresi 5 ile çarpılır, boş günlerdeki uyku süresi 2 ile çarpılır. Daha sonra bulunan iki sonucun toplamı 7'ye bölünür. (Bkz Ek 3)

Türkçe geçerlilik güvenirlik çalışmaları Dursun ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (129).

3.7. miRNA Ekspresyon Seviyelerinin Ölçümü

3.7.1. miRNA izolasyonu

Hasta ve sağlıklı kontrollerden saat 9.00'da alınan tam kan örneklerinden plazma eldesi yapıldı. Hasta ve kontrol plazmasından miRNeasy Mini Kit (Qiagen, California, USA) kullanılarak miRNA'yı da içeren total RNA elde edildi.

3.7.2. cDNA eldesi

İzole edilen RNA örnekleri 384 kuyulu Thermal Cycler'da (BioEr, China) TaqMan miRNA Reverse Transcription Kit (Life Technologies, Foster City, CA) kullanılarak komplementer DNA'ya (cDNA) çevrildi.

3.7.3. Ön amplifikasyon

qRT-PCR reaksiyonları öncesi, cDNA örnekleri TaqMan PreAmp Master Mix (Life Technologies, Foster City, CA) kullanılarak amplifiye edildi. Ön amplifikasyon protokolü şu şekilde olacaktır: 95°C'de 10 dakika, 55°C'de 2 dakika, 72°C'de 2 dakika and döngü aşaması olarak 14 döngü için 95°C'de 15 saniye ve 60°C'de 4 dakika. Amplifiye olan cDNA'lar daha sonraki incelemeler için -80°C'de tutuldu.

3.7.4. Kantitatif Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qRT-PCR)

QRT-PCR reaksiyonları yüksek işleme kapasiteli bir cihaz (BioMark; Fluidigm, San Francisco, CA) ile gerçekleştirildi. Amplifiye olan cDNA örnekleri TaqMan Universal PCR Master Mix ve Sample Loading Reagent ile karıştırıldı ve 96.96 çipli

Dynamic Array'ın (Fluidigm, San Francisco, CA) örnek girişlerine yüklendi. QRT-PCR reaksiyonları BioMark Real-Time PCR sisteminde şu protokol takip edilerek gerçekleştirildi. 30 döngü boyunca 95°C'de 10 dakika, 95°C'de 15 saniye and 60°C'de 1 dakika. miR-142-3p ve miR-378 ekspresyon seviyeleri araştırıldı ve gruplar arasında kıyaslandı.

3.8. İstatistiksel Değerlendirme

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu ShaphiroWilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılan değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Student T testi kullanılmıştır. Normal dağılmayan değişkenlerin 2 grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, 3 ve 5 grupta karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki kare testi ile, sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler ise Spearman korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Analizlerde SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Olguların sosyodemografik özellikleri

Çalışmada DEHB grubunda 50, kontrol grubunda ise 44 katılımcı bulunmaktadır. DEHB'li grubun 40'ı (%80) erkek, 10'ü (%20) kız çocuk iken kontrol grubunun 33'ü (%75) erkek, 11'i (%25) kız çocuktur. Hasta grubunda yaş ortalaması $8,24 \pm 2,19$ iken, kontrol grubunda $8,45 \pm 2,78$ idi. Gruplar arasında cinsiyet ($p=0,561$) ve yaş ($p=0,677$) bakımından anlamlı bir farklılık yoktu. ($p>0.05$) (**Tablo 2**)

Tablo 2. Olguların Yaş Ve Cinsiyet Dağılımları

		Hasta	Kontrol	P
Cinsiyet: n(%)	Erkek	40(%80)	33(%75)	0,561
	Kız	10(%20)	11(%25)	
Yaş(yıl) (ortalama $\pm$ ss)		8,24 $\pm$ 2,19	8,45 $\pm$ 2,78	0,677

Gruplar arasında gelir seviyesi (p=0,052) ve aile yapısı (p=0,234) bakımından istatistiksel olarak bir farklılık yoktu. Ancak eğitim durumu(p=0,001) ve kardeş sayısı(p=0,042) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttu. (**Tablo 3**)

Tablo 3. Eğitim Durumu, Kardeş Sayısı, Gelir Seviyesi Ve Aile Durumu Dağılımları

		Hasta (n=50)	Kontrol (n=44)	p
Eğitim Durumu; n (%)	Anaokulu	1 (%2,0)	17 (%38,6)	0,001*
	İlköğretim	38 (%76,0)	10 (%22,7)	
	Ortaokul	10 (%20,0)	17 (%38,6)	
	Lise	1 (% 2,0)	0 (%0,0)	
Kardeş Sayısı (ortalama ± ss)		2,76 ±0,89	3,20 ±1,19	0,042*
Gelir Durumu n (%)	Kötü	2 (%4)	7 (%15,9)	0,052
	Orta	39 (%78)	25 (%56,8)	
	İyi	9 (%18)	12 (%27,3)	
Aile Yapısı n (%)	Evli	48 (%96,0)	43 (%97,7)	0,234
	Ayrı	0 (%0,0)	1 (%2,3)	
	Vefat	2 (%4,0)	0 (%0,0)	

Gruplar arasında annenin yaşı, doğurma yaşı, çalışması ve eğitim düzeyi açısından anlamlı bir istatistiksel farklılık yoktu. Ayrıca gruplar arasında babanın yaşı, çalışması ve eğitim düzeyi açısından da anlamlı bir istatistiksel farklılık yoktu. ($p>0,05$)
(Tablo 4)

Tablo 4. Gruplara Göre Ebeveynlerin Sosyodemografik Dağılımı

		Hasta (N=50)		Kontrol (N=44)		P
Anne Yaşı (Ortalama $\pm$ Ss)		34,8 $\pm$ 5,43		33,7 $\pm$ 5,76		0,346
Anne Doğurduğu Yaş (Ortalama $\pm$ Ss)		26,5 $\pm$ 5,48		25,2 $\pm$ 4,93		0,221
Annenin İşi	çalışıyor	6	12,0%	7	15,9%	0,584
	çalışmıyor	44	88,0%	37	84,1%	
Anne Eğitim Düzeyi	ilkokul	21	42,0%	25	56,8%	0,396
	ortaokul	8	16,0%	9	20,5%	
	lise	12	24,0%	5	11,4%	
	üniversite	7	14,0%	4	9,1%	
	okumamış	2	4,0%	1	2,3%	
Baba Yaşı (Ortalama $\pm$ Ss)		39,3 $\pm$ 6,69		37,3 $\pm$ 5,22		0,114
Babanın İşi	çalışıyor	49	98,0%	42	95,5%	0,484
	çalışmıyor	1	2,0%	2	4,5%	
Baba Eğitim Düzeyi	ilkokul	17	34,0%	18	40,9%	0,755
	ortaokul	13	26,0%	8	18,2%	
	lise	9	18,0%	9	20,5%	
	üniversite	10	20,0%	9	20,5%	
	okumamış	1	2,0%	0	0,0%	

DEHB’li grup ile kontrol grubu arasında ailede psikiyatrik rahatsızlık sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. DEHB’ li olguların 12’sinde (%24), kontrol grubunun ise 1’inin (%2,3) ailede psikiyatrik hastalığı mevcuttu. (p=0,002) Annede psikiyatrik hastalık varlığı ile hasta grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunurken (p=0,003), babalarda böyle bir ilişki bulunmamıştır. (p=0,372) (**Tablo 5**) Ayrıca DEHB’li grubun kendi arasında yapılan analizde, ailesinde herhangi bir psikiyatrik bozukluk öyküsü olanlarla olmayanlar arasında akşamcılık bakımından ilişki bulunmuştur. (p=0,018)

Tablo 5. Gruplara Göre Ailede Psikiyatrik Hastalık Sıklığının Dağılımı

		DEHB		Kontrol		p
		n	%	n	%	
Annede Psikiyatrik Hastalık	var	9	18,0%	0	0,0%	0,003*
	yok	41	82,0%	44	100,0%	
Babada Psikiyatrik Hastalık	var	3	6,0%	1	2,3%	0,372
	yok	47	94,0%	43	97,7%	
Ailede Psikiyatrik Bozukluk	var	12	%24	1	%2,3	0,002*
	yok	38	%76	43	%97,7	

4.2. Olguların klinik özellikleri

DEHB’li grup ve kontrol grubu CADÖ alt ölçek puanlarına göre karşılaştırıldıklarında DEHB’li olan grubun ölçekte yer alan tüm alt ölçeklerde aldığı puanların kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. (**Tablo 6**)

Tablo 6. Grupların CADÖ Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

			Ortalama	Standart Sapma(±)	P
Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu	hasta	50	4,2600	3,10240	0,001*
	kontrol	44	1,7500	1,84422	
Davranım Bozukluğu	hasta	50	12,9400	8,55334	0,001*
	kontrol	44	4,8864	5,10912	
Hiperaktivite	hasta	50	7,3400	2,83283	0,001*
	kontrol	44	2,6136	2,47983	
Dikkat Eksikliği	hasta	50	5,9600	2,54719	0,001*
	kontrol	44	2,7045	2,53881	

4.3. Olguların kronotipik özellikleri

DEHB'li grup ve kontrol gruba uygulanan Çocukluk Dönemi Kronotip Anketi (ÇDKA) alt ölçeklerinin sonuçları aşağıdaki gibidir.

DEHB grubunun %50'si sabahçı, %12'si ara tip ve %38'i akşamcı idi. Kontrol grubunun ise %70,5'i sabahçı, %13,6'sı ara tip ve %15,9'u akşamcı şeklindeydi. Gruplar sabahçı, ara ve akşamcı tip dağılımı olarak incelendiğinde DEHB ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı ($p=0,054$); ancak gruplar sabahçı ve diğer alt tipler şeklinde iki grubu ayrıldığında kontrol grubunun daha fazla sabahçı tip olduğu görüldü. ($p<0,05$) (**Tablo 7**) Hasta($p=0,034$) ve kontrol($p:0,006$) gruplarında CADÖ' ün Dikkat Eksikliği alt ölçeğinin ölçümleri bakımından kronotip alt grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuş olup, akşamcı olmanın dikkat eksikliği alt puanlarının yüksekliği ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca cinsiyetler arasında kronotip tercihlerinde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 7. Grupların Sabahçı Ve Diğer Kronotiplere Göre Dağılımı

	DEHB		Kontrol		P
	n	%	n	%	
Sabahçı Tip	25	50,0%	31	70,5%	0,044*
Ara Tip-Akşamcı Tip	25	50,0%	13	29,5%	

Her iki grubun ortalama uyku saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. (p=0,336) (**Tablo 8**)

Tablo 8. Grupların Ortalama Uyku Sürelerinin Dağılımı

		Hasta Kontrol				P
		Hasta		Kontrol		
		Sayı	%	Sayı	%	
Ortalama Uyku Saati(MSF)	7-8 Saat	3	6,0%	3	6,8%	0,336
	8-9 Saat	11	22,0%	10	22,7%	
	9-10 Saat	20	40,0%	13	29,5%	
	10-11 Saat	10	20,0%	16	36,4%	
	11-12 Saat	6	12,0%	2	4,5%	

4.4. miR-142-3p ve miR-378 Değerleri

Gruplara göre olguların miR-142-3p (p=0,971) ve miR-378 (p=0,063) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. (**Tablo 9**)

Tablo 9. Gruplara Göre Mir-142-3p ve Mir-378 Değerlerinin Karşılaştırması

		Hasta	kontrol	p
miR-142-3p	IQR(25-75)	18,83-22,47	12,76-23,44	0,971
	Medyan	20,57	21,9	
miR-378	IQR(25-75)	23,47-26,06	16,52-25,88	0,063
	Medyan	25,14	24,71	

Hasta ve kontrol grubu miRNA düzeyleri kat değişimleri (fold change) açısından değerlendirildi. Hasta grubunda miR-142-3p'nin 1,46 kat artmış, miR-378' nin ise 0,68 kat azalmış olduğu görülmüştür. (**Tablo 10**)

Tablo 10. Olguların Mir-142-3p ve Mir-378 Fold Change Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	Fold Change
miR-142-3p	1,46
miR-378-3p	0,68

miRNA-142-3p ve miR-378 değerleri ile CADÖ alt ölçekleri arasında yapılan korelasyon analizlerinde anlamlı bir ilişki bulunmadı. ($p>0,05$, $r<0,25$)

DEHB' li hastaların kendi arasında yapılan karşılaştırmada, ailede herhangi bir psikiyatrik bozukluk öyküsü varlığının miRNA düzeylerine etki edip etmediğine bakıldı. Sonuç olarak hem miR-142-3p, hem de miR378 düzeyinin aile öyküsü olanlarda anlamlı derecede düşük olduğu bulundu. ($p<0,05$) (**Tablo 11**) Yapılan korelasyon analizinde DEHB'lilerin ailelerinde herhangi bir psikiyatrik bozukluk öyküsü varlığının miR-142-3p ve miR-378 düzeylerini düşürdüğü bulundu.

Tablo 11. DEHB'li Hastalar Arasında Ailede Herhangi Bir Psikiyatrik Bozukluk Öyküsü Varlığına Göre miRNA Düzeyleri Dağılımı

		Aile öyküsü olan(% 24, n:12)	Aile öyküsü olmayan(% 76, n:38)	p	rho
miR-142-3p	IQR(25-75)	17,95-18,51	19,82-21,32	0,011*	0,37
	Medyan	20,52	22,75		
miR-378	IQR(25-75)	22,90-23,47	24,18-25,36	0,007*	0,38
	Medyan	24,14	26,16		

5. TARTIŞMA

Araştırmamızda Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran daha önce hiç DEHB tedavisi almamış yeni tanı DEHB' li çocuklarla, kontrollerin sosyodemografik özellikleri, miRNA-142-3p/miRNA-378 düzeyleri ve kronotipik özellikleri karşılaştırılmıştır. Bu araştırma DEHB' li çocuk ve ergenlerin kronotipik özellikleri ve ilişkili miRNA'lar ile ilgili bilgiler literatürde kısıtlı olması sebebiyle yapılmıştır. Elde edilen veriler güncel veriler ışığında tartışılmıştır.

5.1. Olguların sosyodemografik bilgilerinin değerlendirilmesi

Yapılan incelemede DEHB' li grup ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, ebeveynlerin sosyodemografik özellikleri, aile yapısı ve gelir durumu açısından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Bu da araştırmada iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda karıştırıcı etkenleri olabildiğinde azaltmak açısından olumlu bir özellik olarak düşünülebilir.

Araştırmamızda DEHB'li grup ile kontrol grubu arasında cinsiyet arasında fark olmamakla birlikte erkekler kızların 3-4 katı kadardır. Bu veri genel literatür bilgisi ile uyushmaktadır. Polanczyk ve arkadaşlarının yaptığı büyük bir metaanalizde oranın toplum tabanlı çalışmalarda 2 kat civarında olduğu, klinik çalışmalarda ise 3,5 kattan 9 kata kadar değiştiği belirtilmektedir (37). Kız çocuklarında DEHB' nin sıklıkla dikkatsizlik, depresyon ve kaygı bozuklukları ile seyrettiği ve davranış sorunlarının nadir olarak ortaya çıktığı belirtilmektedir. Erkeklerde ise tabloya genellikle yıkıcı davranış bozukluklarının eşlik etmesi nedeniyle, kızlara oranla kliniklere daha sık getirildikleri düşünülmektedir (42,43).

Araştırmamızda babaların psikopatolojisinde DEHB' liler ile kontrol grubu arasında fark olmamasına rağmen annelerde fark olduğu gözlenmiştir. 2016 yılında yapılan iki çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş, DEHB li çocukların annelerinin kontrollere oranla daha fazla stres yaşadıkları ve psikopatoloji oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (188,189). Benzer sonucu DEHB olan çocukların ebeveynlerindeki herhangi bir psikopatoloji varlığını araştıran Finlandiya merkezli büyük bir çalışma bulmuştur. 2017 yılında yayınlanan bu çalışmada DEHB' li çocuklar ile anne

psikopatolojisi arasındaki korelasyonun genetik aktarımla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (190). Anne ile baba arasındaki bu farkın genetikle mi yoksa çevresel faktörlerle mi ilişkili olduğunu anlamak için ileti çalışmalara ihtiyaç vardır.

DEHB' li olguların %24'ünün, kontrol grubunun ise %2,3'ünün ailesinde psikiyatrik patoloji olduğu bilgisi elde edilmiştir. Psikiyatrik bozuklukların genetik temellerinin olduğu da bilinen bir durumdur. Bu sebeple hasta grubundaki yüksek oran literatür ve klinik bilgilerle uyumlu görünmektedir (6,31).

5.2. Olguların kronotipik özelliklerinin değerlendirilmesi

Araştırmamıza katılan DEHB grubunun %50'si sabahçı, %12'si ara tip ve %38'i akşamcı idi. Kontrol grubunun ise %70,5'i sabahçı, %13,6'sı ara tip ve %15,9'u akşamcı şeklindeydi. Gruplar sabahçı, ara ve akşamcı tip dağılımı olarak incelendiğinde DEHB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasına rağmen, DEHB' li grupta akşamcı tip oranı daha yüksektir. Fark saptanmamasının sebebi çocuklardaki sabahçı tercihinin daha sık olmasına bağlı olabileceği gibi, kronotipin ilk keşfedildiği yılların aksine şuan sabahçı/ara form/akşamcı şeklinde 3 alt grupta incelenmesi olabilir (12,95). Çünkü gruplar sabahçı ve ara/akşamcı şeklinde ikiye bölündüğünde hastalar ile kontroller arasında anlamlı farklılık görülmüştür. Durmus ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 7-12 yaş arasındaki 52 DEHB'li ve 52 kontrol karşılaştırılmış bizim araştırmamıza benzer sonuçlar bulunmuştur (191). Rybak ve ark. Yetişkin DEHB lilerin %40'ından fazlasının akşam tercihli, sadece %18,5'inin sabah tercihli olduğunu belirtmiştir (122). 2017 yılında yayınlanan bir başka çalışmada da DEHB, Otizm Spektrum Bozukluğu olan ve tipik gelişime sahip olan üç grup karşılaştırılmıştır. Olgular arasında kronotipik farklılık bulunmamış ancak akşamcı tipin DEHB' lilerde daha yüksek olduğu belirtilmiştir (192). Golan ve arkadaşları da yaptığı çalışmada, DEHB' lilerde gecikmiş bir sirkadiyen döngünün olduğu, uyku başlatma zorlukları olduğunu belirtmişlerdir. Buna bağlı olarak da DEHB' lilerde gündüz uykululuğunun fazla olduğunu ve metilfenidat tedavisinin yararlı olabileceğini önermişlerdir (126).

Hem DEHB' li grupta hem de kontrol grubunda sirkadiyen tercih ile dikkat eksikliği arasında bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Akşamcı tip çocuklar DEHB varlığı olsun ya da olmasın Conner's Dikkat eksikliği alt ölçeğinden yüksek puan almıştır.

Araştırmamızdaki bulgulara paralel şekilde DEHB' lilerde yapılan bir çalışmada akşamcılık tercihinin dikkat üzerine etkisinin yüksek olduğu, hiperaktivite ve dürtüselliği belirgin etki etmediği belirtilmiştir (123). 2012 yılında 550 yetişkinle yapılan başka bir çalışmada dikkatsizliğin uykusuzluk ve akşamcılık ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (18). 2007'de yapılan bir çalışmada ise akşamcılık ile dikkat eksikliği ve dürtüselliğin ilişkili olduğu gösterilmiştir (122).

Araştırmamızda DEHB'li hastalarda ailesinde herhangi bir psikiyatrik bozukluk olanların, olmayanlara göre daha fazla akşamcı olduğu bulunmuştur. Yapılan aile çalışmaları kronotip tercihlerinin de kalıtsal bir özellik olduğunu göstermektedir (13). Psikiyatrik bozukluklardaki genetik aktarım da düşünüldüğünde, ailede psikiyatrik bozukluğu olan çocuklarda daha çok akşamcılık tercihi, buna bağlı olarak da daha fazla semptom görülmesi beklenen bir durumdur.

5.3. Olguların miR-142-3p ve miR-378 sonuçlarının değerlendirilmesi

miRNA' lar ile ilgili olarak hem psikiyatride hem de diğer tıp alanlarında birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları birbirinden farklılık göstermektedir. Benzer şekilde sirkadiyen ritim ile ilgili yapılan çalışmalarda da tutarsızlıklar görülmüştür. Bilindiği üzere sirkadiyen ritim ile ilgili miRNA'ların transkripsiyonunun düzenlenmesinde yollardan birisi BMAL1 /CLOCK ve REV-ERBa / β gibi transkripsiyon faktörlerinin etkisidir. Bu etki sebebiyle olgun miRNA'lar ya salınmaz ya da düşük amplitütte salınır. Farklılık çalışmalardaki tutarsızlığı açıklayabilir (181). Nitekim biz de çalışmamızda daha önce BMAL1'i direk hedeflediği gösterilen miR-142-3p (170,171) ve CLOCK/BMAL1 transkripsiyon faktörünün feedback mekanizmasında yer alan miR-378 (181) düzeylerinin DEHB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucu bulduk.

DEHB'li hastalar arasında yapılan karşılaştırmada ailelerinde herhangi bir psikiyatrik bozukluk öyküsü olan hastaların hem miR-142-3p hem de miR-378 düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu farklılığın psikiyatrik hastalıklardaki genetik yüklülükle ilişkili olabileceği düşünülmüş olup, literatürde yapılan taramada miRNA düzeyleri ile aile öyküsü ilişkisini gösteren başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu sebeple miRNA'lar ile psikiyatrik hastalıklardaki genetik yüklülüğün ilişkisini açıklamak amacıyla yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma DEHB’li çocuklar ile kontrol gruplarında hem kronotip özelliklerinin hem de ilişkili miRNA’ların karşılaştırılması açısından alanındaki ilk çalışmadır. Araştırmamızda elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibidir.

1. DEHB’li hastalar ile kontroller arasında miR-142-3p ve miR-378 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bununla birlikte DEHB’li hastalar arasında ailesinde herhangi bir psikiyatrik bozukluk öyküsü olanlarda hem miR-142-3p hem de miR-378 düzeyleri düşük bulunmuştur. Bu durumun psikiyatrik hastalıklardaki genetik yüklülükle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak miRNA’lar ile psikiyatrik hastalıklardaki genetik yüklülüğün ilişkisini açıklamak amacıyla yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.
2. DEHB’li hastalar ile kontroller arasında sabahçılık ve diğer kronotip tercihleri arasında anlamlı farklılık bulunmuş olup, kontrol grubunda sabahçılık tercihi daha fazladır.
3. Hem DEHB’lilerde hem de kontrol grubunda akşamcılık ile dikkat eksikliğinin ilişkili olduğu bulunmuş olup, DEHB’ li hastalarda akşamcılık daha yüksektir.
4. DEHB’li çocukların annelerinde psikopatoloji oranı kontrollere göre yüksek bulunurken, babalarda böyle bir farklılık bulunmamıştır. Bu farklılığın sebebinin genetik geçişte maternal psikopatolojinin etkin olabileceği düşünülmüş olup, daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
5. DEHB’li hastaların ailelerinde psikopatoloji oranı, kontrollere göre yüksek bulunmuştur.
6. DEHB’li hastaların kendi arasında yapılan değerlendirmede ailede psikiyatrik rahatsızlığı olanların, kronotip tercihlerinin daha çok akşamcılık olduğu bulunmuştur.
7. DEHB’li çocuklarda sirkadiyen ritmin ve miRNA’ ların rolünün anlaşılması için daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Böylece DEHB’ nin tedavisinde de gelişmeler olması sağlanabilir.

7. KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association 2013
2. Willcutt EG. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics* 2012;9(3):490–9.
3. Hechtman L MJ. Dikkat eksikliği bozuklukları (Çeviri: Öner Ö, Aysev A). In: Aydın H BA, editor. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 8th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi 2007: 3183–205.
4. Atesci F, Tüysüzogulları HD, Özdel O, Oguzhanogulları N. Eriflkinlerde Bipolar I Bozukluk ve Dikkat Eksikligi Hiperaktivite Bozuklugu Eştanısı: Bir Ön Çalışma. 2010;7833.
5. Schneider M, Retz W, Coogan A, Thome J, Rösler M. Anatomical and functional brain imaging in adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)—A neurological view. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256(S1):i32–41.
6. Biederman J, Faraone S V. Attention-deficit hyperactivity disorder. In: *Lancet* 2005; 237–48.
7. Hawi Z, Cummins TDR, Tong J, Johnson B, Lau R, Samarra W, et al. The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2015;20(3):289–97.
8. Konofal E, Lecendreux M, Cortese S. Sleep and ADHD. *Sleep Med* 2010.
9. Corkum P, Tannock R, Moldofsky H. Sleep Disturbances in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad* 1998 .
10. Babkoff H, Caspy T, Mikulincer M. Subjective sleepiness ratings: the effects of sleep deprivation, circadian rhythmicity and cognitive performance. *Sleep* 1991;14(6):534–9.
11. Tomas A. WM. Chronobiology. In: Sadock B.J. SVA, editor. *Comprehensive Textbook of Psychiatry* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2000; 133–42.
12. O'Shea M. Aspects of Mental Economy: An Essay in Some Phases of the Dynamics of Mind, with Particular Observations Upon Student Life in the University of Wisconsin. *Bull Univ Wisconsin* 1900;(2):333–98.
13. Kalmbach DA, Schneider LD, Cheung J, Bertrand SJ, Kariharan T, Pack AI, et al. Genetic Basis of Chronotype in Humans: Insights From Three Landmark GWAS. *Sleep* 2017;40(2):209–13.

14. Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annual review of physiology* 2010;72:517-49.
15. Hughes S, Jagannath A, Hankins MW, Foster RG, Peirson SN. Photic regulation of clock systems. *Methods Enzymol* 2015;552:125–43.
16. Park S, Cho M, Chang S, Jeon H, Cho S, Kim B. Prevalence, correlates, and comorbidities of adult ADHD symptoms in Korea: results of the Korean epidemiologic catchment area study. *Psychiatry* 2011.
17. Kooij JS, Bijlenga D. The circadian rhythm in adult attention deficit /hyperactivity disorder: Current state of affairs. *Expert Rev Neurother.* 2013;13(10):1107–16.
18. Voinescu BI, Szentagotai A, David D. Sleep disturbance, circadian preference and symptoms of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Neural Transmission* 2012;119:1195–204.
19. Lall GS, Atkinson LA, Corlett SA, Broadbridge PJ, Bonsall DR. Circadian entrainment and its role in depression: A mechanistic review. *Journal of Neural Transmission* 2012;119:1085–96.
20. Pritchett D, Wulff K, Oliver PL, Bannerman DM, Davies KE, Harrison PJ, et al. Evaluating the links between schizophrenia and sleep and circadian rhythm disruption. *Journal of Neural Transmission* 2012;119:1061–75.
21. Filipowicz W, Bhattacharyya S. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nat Rev* 2008.
22. Cao X, Yeo G, Muotri AR, Kuwabara T, Gage FH. Noncoding Rnas In The Mammalian Central Nervous System. *Annu Rev Neurosci* 2006;29(1):77–103.
23. Lai C-Y, Yu S-L, Hsieh MH, Chen C-H, Chen H-Y, Wen C-C, et al. MicroRNA Expression Aberration as Potential Peripheral Blood Biomarkers for Schizophrenia. Uddin M, editor. *PLoS One* 2011;6(6):e21635.
24. Rong H, Liu T, Yang K, Yang H, Wu D. MicroRNA-134 plasma levels before and after treatment for bipolar mania. *J Psychiatr* 2011;45(1):92-95.
25. Bocchio-Chiavetto L, Maffioletti E, Bettinsoli P. Blood microRNA changes in depressed patients during antidepressant treatment. *European* 2001;23(7):602-11.
26. Muiños-Gimeno M, Espinosa-Parrilla Y, Guidi M. Human microRNAs miR-22, miR-138-2, miR-148a, and miR-488 are associated with panic disorder and regulate several anxiety candidate genes and related. *Biological* 2011;69(6):526-33.

27. Abu-Elneel K, Liu T, Gazzaniga FS, Nishimura Y, Wall DP, Geschwind DH, et al. Heterogeneous dysregulation of microRNAs across the autism spectrum. *Neurogenetics* 2008;9(3):153–61.
28. Talebizadeh Z, Butler MG, Theodoro MF. Feasibility and relevance of examining lymphoblastoid cell lines to study role of microRNAs in autism. *Autism Res* 2008;1(4):240–50.
29. Abelson J, Kwan K, O’roak B, Baek D. Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette’s syndrome. *Science* 2005;310(5746):317-320.
30. Öncü B, Şenol S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Etiyolojisi: Bütüncül Yaklaşım. *Klin Psikiyatr* 2002;5:111-19.
31. Mukaddes NM. Yaşam Boyu Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Eşlik Eden Durumlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2015.
32. Palmer ED, Finger S. An Early Description of ADHD (Inattentive Subtype): Dr Alexander Crichton and “Mental Restlessness” (1798). *Child Adolesc Ment Health* 2001;6(2):66–73.
33. Stubbe D. Attention-deficit/hyperactivity disorder overview. Historical perspective, current controversies, and future directions. *Child Adolesc Psychiatr Clin North* 2000; 9(3):469-79.
34. Weiss G, Hechtman L. Hyperactive children grown up: ADHD in children, adolescents, and adults 1993.
35. McGough J. Adult manifestations of attention deficit/hyperactivity disorder. Kaplan and Sadock’s 2005.
36. Association AP. DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. In: 4th edn, t. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000:739–99.
37. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164(6):942–8.
38. Ercan E, Kandulu R, Uslu E, Ardic U, Yazici K, Basay B, 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.
39. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr* 2007;166(2):117–23.

40. Lara C, Fayyad J, Graaf R de, Kessler R. Childhood predictors of adult ADHD: results from the WHO World Mental Health (WMH) Survey Initiative. *Biological* 2009;65(1):46-54.
41. Spodak, R., Stefano K. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunu Kontrol Altına Alma (Çev: Dülger A.). İstanbul: Bilim Teknik Yayınevi 2014.
42. Gershon J. A Meta-Analytic Review of Gender Differences in ADHD. *J Atten Disord* 2002;5(3):143-54.
43. Spetie L AE. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore 2007.
44. Kooij J, Franchken M. Diagnostic interview for ADHD in adults 2.0 (DIVA 2.0). Adult ADHD. Diagnostic Assessment and Treatment. Pearson Assessment and Information BV. Amsterdam 2010.
45. Faraone S, Perlis R, Doyle A, Smoller J. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological* 2005;47(11):1313-23.
46. Hebebrand J, Dempfle A, Saar K, Thiele H. A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 German sib-pairs. *Molecular* 2006;11:196-205.
47. Schonwald A, Lechner E. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu: karmaşa ve tartışma. *Curr Opin Pediatr* 2006;1(2):97-105.
48. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology. Cambridge University Press 2001: 626.
49. Taylor E, Sonuga-Barke E. Disorders of Attention and Activity. In: Rutter's Child and Adolescent Psychiatry: Fifth Edition. 2009:519-42.
50. Pliszka SR. The Neuropsychopharmacology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1385-90.
51. Hechtman L. Assessment and diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North* 2000;9(3):481-98.
52. Ercan E. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. 1st ed. İstanbul: Doğan Egmont Yayıncılık; 2015.
53. Castellanos F, Giedd J. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(7):607-16.
54. Castellanos F, Giedd J, Berquin P. Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(3):289-95.

55. Bush G, Valera E, Seidman L. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1273-84.
56. Hart H, Radua J, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Biobehav* 2012;36(10):2248-56.
57. Overmeyer S, Bullmore ET, Suckling J, Simmons A, Williams SCR, Santosh PJ, et al. Distributed grey and white matter deficits in hyperkinetic disorder: MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network. *Psychol Med* 2001;31(8):1425-35.
58. Brown T. Attention deficit disorder: The unfocused mind in children and adults.. Yale University Press 2006.
59. Cocchi L, Bramati I, Zalesky A. Altered functional brain connectivity in a non-clinical sample of young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J of Neurosci* 2012; 32 (49) 17753-61.
60. Barkley R. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997;121(1):65-94.
61. Barkley R. Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment. The Guilford Press: New York 2014.
62. Eagle D, Robbins T. Inhibitory control in rats performing a stop-signal reaction-time task: effects of lesions of the medial striatum and d-amphetamine. *Behav Neurosci* 2003;117(6):1302-17.
63. Nigg J, Willcutt E, Doyle A, Sonuga-Barke E. Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1224-30.
64. Latimer K, Wilson P, Kemp J. Disruptive behaviour disorders: a systematic review of environmental antenatal and early years risk factors. *Child care, Heal* 2012;38(5):611-28.
65. Biederman J, Milberger S. Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder: A test of Rutter's indicators of adversity. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(6):464-470.
66. Ercan, ES., Aydın C. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Anne-baba ve eğitimciler için. 5th ed. İstanbul: Pupa Yayınları; 2014.
67. Öner P, Öner Ö, Aysev A. Dikkat Eksikliği Hiperaktive Bozukluğu. 2007.

68. Toone B. Attention deficit hyperactivity disorder in adulthood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(4):523–5.
69. Banaschewski T, Becker K, Döpfner M, Holtmann M, Rösler M, Romanos M. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114(9):149–59.
70. Jensen P, Hinshaw S, Kraemer H, Lenora N. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(2):142–58.
71. Jensen C, Steinhausen H. Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. *ADHD Atten Deficit Hyperact* 2015;7(1):27–38.
72. Smalley SL, McGough JJ, Moilanen IK, Loo SK, Taanila A, Ebeling H, et al. Prevalence and psychiatric comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder in an adolescent Finnish population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(12):1575–83.
73. Turgay A. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Yaşam Boyu Değişim. In: Aysev A, editor. *Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Özgül öğrenme Güçlüğü*. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi Müdürlüğü; 2001:1111–32.
74. Graham J, Coghill D. Adverse effects of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2008;22(3):213–37.
75. Perwien AR, Kratochvil CJ, Faries DE, Vaughan BS, Spencer T, Brown RT. Atomoxetine Treatment in Children and Adolescents with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: What Are the Long-Term Health-Related Quality-of-Life Outcomes? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16(6):713–24.
76. Daly BP, Creed T, Xanthopoulos M, Brown RT. Psychosocial Treatments for Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychol Rev* 2007;17(1):73–89.
77. Weis, M., Weis, G. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. In: Lewis M, ed. *Child and Adolescent Psychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2002:645–670.
78. Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, et al. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev* 2007;11(6):429–38.
79. Horne J, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol.* 1976;(4):97–11.

80. Folkard S, Monk TH, Bradbury R, Rosenthal J. Time of day effects in school children's immediate and delayed recall of meaningful material. *Br J Psychol* 1977;68(1):45–50.
81. Nathaniel Kleitman. *Sleep and Wakefulness*. Chicago: University of Chicago Press; 1939.
82. Aschoff J, Wever R. The Circadian System of Man. In: *Biological Rhythms* Boston, MA: Springer US; 1981:311–31.
83. Dijk D-J, Lockley SW. Invited Review: Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity. *J Appl Physiol* 2002;92(2):852–62.
84. Jones C, Campbell S, Zone S, Cooper F. Familial advanced sleep-phase syndrome: A short-period circadian rhythm variant in humans. *Nature*. 1999;5(9):1062–5.
85. Tankova I, Adan A, Bucla-Casal G. Circadian typology and individual differences. A review. *Pers Individ Dif*. 1994 May;16(5):671–84.
86. Pündük Z, Gür H, Ercan İ. Sabahçıl-Akşamcıl Anketi Türkçe Uyarlamasında Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatr Derg*. 2005;16(1):40–5.
87. Imeraj L, Sonuga-Barke E, Antrop I, Roeyers H, Wiersema R, Bal S, et al. Altered circadian profiles in attention-deficit/hyperactivity disorder: An integrative review and theoretical framework for future studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36(8):1897–919.
88. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002;418(6901):935–41.
89. Haus E. Chronobiology in the endocrine system. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;59(9–10):985–1014.
90. Roenneberg T, Dragovic Z, Merrow M. Demasking biological oscillators: properties and principles of entrainment exemplified by the *Neurospora* circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 May 24;102(21):7742–7.
91. Roenneberg T, Daan S, Merrow M. The Art of Entrainment. *J Biol Rhythms* 2003;18(3):183–94.
92. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*. 1982;1(3):195–204.
93. Pacchierotti C, Iapichino S, Bossini L, Pieraccini F, Castrogiovanni P. Melatonin in Psychiatric Disorders: A Review on the Melatonin Involvement in Psychiatry. *Front Neuroendocrinol*. 2001 Jan;22(1):18–32.

94. Gamble K, Berry R, Frank S, Young M. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(8):466–75.
95. Werner H, LeBourgeois MK, Geiger A, Jenni OG. Assessment of Chronotype in Four- to Eleven-Year-Old Children: Reliability and Validity of the Children's ChronoType Questionnaire (CCTQ). *Chronobiol Int* 2009;26(5):992–1014.
96. Borisenkov MF, Perminova E V., Kosova AL. Chronotype, Sleep Length, And School Achievement Of 11- To 23-Year-Old Students In Northern European Russia. *Chronobiol Int* 2010;27(6):1259–70.
97. Adan A, Natale V. Gender Differences In Morningness–Eveningness Preference. *Chronobiol Int* 2002;19(4):709–20.
98. Greer W, Sandridge AL, Chehabeddine RS. The frequency distribution of age at natural menopause among Saudi Arabian women. *Maturitas* 2003;46(4):263–72.
99. Chelminski I, Ferraro FR, Petros T, Plaud JJ. Horne and Ostberg questionnaire: A score distribution in a large sample of young adults. *Pers Individ Dif* 1997;23(4):647–52.
100. Posey T, Ford J. The morningness-eveningness preference of college students as measured by the Horne and Ostberg questionnaire. *Int J Chronobiol* 1981;7(3):141–4.
101. Díaz-Morales JF, Randler C. Morningness-Eveningness Among German and Spanish Adolescents 12–18 Years. *Eur Psychol* 2008;13(3):214–21.
102. Deuschle M, Schweiger U, Weber B, Gotthardt U, Körner A, Schmider J, et al. Diurnal Activity and Pulsatility of the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal System in Male Depressed Patients and Healthy Controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(1):234–8.
103. Daimon K, Yamada N, Tsujimoto T, Takahashi S. Circadian rhythm abnormalities of deep body temperature in depressive disorders. *J Affect Disord* 1992;26(3):191–8.
104. Stampfer HG. The Relationship between Psychiatric Illness and the Circadian Pattern of Heart Rate. *Aust New Zeal J Psychiatry* 1998;32(2):187–98.
105. San L, Arranz B. Agomelatine: A novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *Eur Psychiatry* 2008;23(6):396–402.
106. Rao ML, Gross G, Strebel B, Halaris A, Huber G, Bräunig P, et al. Circadian rhythm of tryptophan, serotonin, melatonin, and pituitary hormones in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994;35(3):151–63.

107. Harvey AG. Sleep and Circadian Rhythms in Bipolar Disorder: Seeking Synchrony, Harmony, and Regulation. *Am J Psychiatry* 2008;165(7):820–9.
108. Lewy AJ, Lefler BJ, Emens JS, Bauer VK. The circadian basis of winter depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(19):7414–9.
109. Willis T, Oconnor D, Smith L. The influence of morningness–eveningness on anxiety and cardiovascular responses to stress. *Physiol Behav* 2005;85(2):125–33.
110. Mansour HA, Wood J, Chowdari K V., Dayal M, Thase ME, Kupfer DJ, et al. Circadian Phase Variation in Bipolar I Disorder. *Chronobiol Int* 2005;22(3):571–84.
111. Gau SS-F, Soong W-T, Merikangas KR. Correlates of Sleep-Wake Patterns among Children and Young Adolescents in Taiwan. *Sleep* 2004;27(3):512–9.
112. Adan A, Prat G, Sánchez-Turet M. Effects of nicotine dependence on diurnal variations of subjective activation and mood. *Addiction* 2004;99(12):1599–607.
113. Giannotti F, Cortesi F, Sebastiani T, Ottaviano S. Circadian preference, sleep and daytime behaviour in adolescence. *J Sleep Res* 2002;11(3):191–9.
114. Adan A, Lachica J, Caci H, Natale V. Circadian Typology And Temperament And Character Personality Dimensions. *Chronobiol Int* 2010;27(1):181–93.
115. Randler C, Horzum MB, Vollmer C. Internet Addiction and Its Relationship to Chronotype and Personality in a Turkish University Student Sample. *Soc Sci Comput Rev* 2014;32(4):484–95.
116. Blachnio A, Przepiorka A, Díaz-Morales JF. Facebook use and chronotype: Results of a cross-sectional study. *Chronobiol Int* 2015;32(9):1315–9.
117. Adan A. Chronotype and personality factors in the daily consumption of alcohol and psychostimulants. *Addiction* 1994;89(4):455–62.
118. Gaspar-Barba E, Calati R, Cruz-Fuentes CS, Ontiveros-Urbe MP, Natale V, De Ronchi D, et al. Depressive symptomatology is influenced by chronotypes. *J Affect Disord* 2009;119(1–3):100–6.
119. Kantermann T, Theadom A, Roenneberg T, Cropley M. Fibromyalgia Syndrome and Chronotype. *J Biol Rhythms* 2012;27(2):176–9.
120. Merikanto I, Lahti T, Puolijoki H, Vanhala M, Peltonen M, Laatikainen T, et al. Associations of Chronotype and Sleep With Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes. *Chronobiol Int* 2013;30(4):470–7.

121. Susman EJ, Dockray S, Schiefelbein VL, Herwehe S, Heaton JA, Dorn LD. Morningness/eveningness, morning-to-afternoon cortisol ratio, and antisocial behavior problems during puberty. *Dev Psychol* 2007;43(4):811–22.
122. Rybak Y, McNeely H, Mackenzie B, Jain U. Seasonality and circadian preference in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical and neuropsychological correlates. *Compr Psychiatry* 2007;48(6):562–71.
123. Caci H, Bouchez J, Baylé FJ. Inattentive Symptoms of ADHD Are Related to Evening Orientation. *J Atten Disord* 2009;13(1):36–41.
124. Sivertsen B, Harvey AG, Pallesen S, Hysing M. Mental health problems in adolescents with delayed sleep phase: results from a large population-based study in Norway. *J Sleep Res.* 2015;24(1):11–8.
125. Coogan AN, McGowan NM. A systematic review of circadian function, chronotype and chronotherapy in attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord* 2017;1–19.
126. Golan N, Shahar E, Ravid S, Pillar G. Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/hyperactive disorder. *Sleep.* 2004;27(2):261–6.
127. Chiang H, Gau SS, Ni H, Chiu Y, Shang C, Wu Y, et al. Association between symptoms and subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder and sleep problems/disorders. *J Sleep Res.* 2010;19:535–45.
128. Hysing M, Lundervold AJ, Posserud M-B, Sivertsen B. Association Between Sleep Problems and Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adolescence: Results From a Large Population-Based Study. *Behav Sleep Med* 2015;1–15.
129. Dursun O, Ogutlu H, Esin I. Turkish Validation and Adaptation of Children's Chronotype Questionnaire (CCTQ). *Eurasian J Med* 2015.
130. Dane a V, Schachar RJ, Tannock R. Does actigraphy differentiate ADHD subtypes in a clinical research setting? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(6):752–60.
131. Gruber R, Sadeh A, Raviv A. Instability of sleep patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child* 2000;39:495–501.
132. Boonstra A, Kooij J, Oosterlaan J, Sergeant J. Hyperactive night and day? Actigraphy studies in adult ADHD: a baseline comparison and the effect of methylphenidate. *Sleep* 2007;30:433–42.
133. Van Veen MM, Kooij JJS, Boonstra AM, Gordijn MCM, Van Someren EJW. Delayed Circadian Rhythm in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Chronic Sleep-Onset Insomnia. *Biol Psychiat* 2010;67(11):1091–6.

134. Dagan Y, Zeevi-Luria S, Sever Y, Hallis D, Yovel I, Sadeh a, et al. Sleep quality in children with attention deficit hyperactivity disorder: an actigraphic study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1997;51(6):383–6.
135. Sobanski E, Schredl M, Kettler N, Alm B. Sleep in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) before and during treatment with methylphenidate: a controlled polysomnographic study. *Sleep* 2008;31:375–81.
136. Picchietti DL, England SJ, Walters AS, Willis K, Verrico T. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol*. 1998;13(12):588–94.
137. O'Brien L, Ivanenko A, Crabtree V, Holbrook C. The effect of stimulants on sleep characteristics in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Sleep Med* 2003.
138. Dell'aversana C, Altucci L. miRNA-mediated deregulation in leukemia. *Front Genet* 2012;3:252.
139. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993;75(5):843–54.
140. Ketting RF, Fischer SE, Bernstein E, Sijen T, Hannon GJ, Plasterk RH. Dicer functions in RNA interference and in synthesis of small RNA involved in developmental timing in *C. elegans*. *Genes Dev* 2001;15(20):2654–9.
141. Fire, A.; Xu, S.; Montgomery, M.K.; Kostas, S.A.; Driver, S.E.; Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1998;391:806–11.
142. Cai X, Hagedorn CH, Cullen BR. Human microRNAs are processed from capped, polyadenylated transcripts that can also function as mRNAs. *RNA* 2004;10(12):1957–66.
143. Lee Y, Kim M, Han J, Yeom K-H, Lee S, Baek SH, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *Embo J* 2004;23(20):4051–60.
144. Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Yim J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature*. 2003;425(6956):415–9.
145. Denli AM, Tops BBJ, Plasterk RH a, Ketting RF, Hannon GJ. Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature* 2004;432(7014):231–5.
146. Lund E, Güttinger S, Calado A, Dahlberg JE, Kutay U. Nuclear export of microRNA precursors. *Science* 2004;303(5654):95–8.

147. Hutvagner G, McLachlan J, Pasquinelli AE, Bálint E, Tuschl T, Zamore PD. A cellular function for the RNA-interference enzyme Dicer in the maturation of the let-7 small temporal RNA. *Science* 2001;293(5531):834–8.
148. MacFarlane L-A, Murphy PR. MicroRNA: Biogenesis, Function and Role in Cancer. *Curr Genomics* 2010;11(7):537–61.
149. Fujita Y, Kuwano K, Ochiya T. Development of small RNA delivery systems for lung cancer therapy. Vol. 16, *International Journal of Molecular Sciences* 2015: 5254–70.
150. Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell* 2009;136:642–55.
151. Iwasaki S, Sasaki HM, Sakaguchi Y, Suzuki T, Tadakuma H, Tomari Y. Defining fundamental steps in the assembly of the Drosophila RNAi enzyme complex. *Nature* 2015;521(7553):533–6.
152. Felekis K, Touvana E, Stefanou C, Deltas C. MicroRNAs: A newly described class of encoded molecules that play a role in health and disease *Hippokratia* 2010;14:236–40.
153. Cheng HYM, Papp JW, Varlamova O, Dziema H, Russell B, Curfman JP, et al. microRNA Modulation of Circadian-Clock Period and Entrainment. *Neuron* 2007;54(5):813–29.
154. Obernosterer G, Leuschner PJF, Alenius M, Martinez J. Post-transcriptional regulation of microRNA expression. *RNA* 2006;12(7):1161–7.
155. Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 2009;10:8192–8192.
156. Birmaher B, Ehmann M, Axelson D. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children (K-SADS-PL) for the assessment of preschool children—a preliminary psychometric study. *J Psychiatr* 2009 .
157. Mellios N, Huang HS, Baker SP, Galdzicka M, Ginns E, Akbarian S. Molecular Determinants of Dysregulated GABAergic Gene Expression in the Prefrontal Cortex of Subjects with Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2009;65(12):1006–14.
158. Beveridge NJ, Gardiner E, Carroll a P, Tooney PA, Cairns MJ. Schizophrenia is associated with an increase in cortical microRNA biogenesis. *Mol Psychiatry* 2010;15(12):1176–89.
159. Santarelli DM, Beveridge NJ, Tooney PA, Cairns MJ. Upregulation of dicer and MicroRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex Brodmann area 46 in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2011;69(2):180–7.

160. Bavamian S, Mellios N, Lalonde J, Fass DM, Wang J, Sheridan SD, et al. Dysregulation of miR-34a links neuronal development to genetic risk factors for bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2015;20(5):573–84.
161. Xu Y, Liu H, Li F, Sun N, Ren Y, Liu Z, et al. A polymorphism in the microRNA-30e precursor associated with major depressive disorder risk and P300 waveform. *J Affect Disord*. 2010;127(1–3):332–6.
162. Muiños-Gimeno M, Guidi M, Kagerbauer B, Martín-Santos R, Navinés R, Alonso P, et al. Allele variants in functional microRNA target sites of the neurotrophin-3 receptor gene (NTRK3) as susceptibility factors for anxiety disorders. *Hum Mutat*. 2009;30(7):1062–71.
163. Kandemir H, Erdal ME, Selek S, Ay Öİ, Karababa IF, Kandemir SB, et al. Evaluation of several micro RNA (miRNA) levels in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett* 2014;580:158–62.
164. Lehmann SM, Krüger C, Park B, Derkow K, Rosenberger K, Baumgart J, et al. An unconventional role for miRNA: let-7 activates Toll-like receptor 7 and causes neurodegeneration. *Nat Neurosci* 2012;15(6):827–35.
165. Wu LH, Peng M, Yu M, Zhao QL, Li C, Jin YT, et al. Circulating MicroRNA Let-7d in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *NeuroMolecular Med*. 2015;17(2):137–46.
166. Albrecht U. Timing to Perfection: The Biology of Central and Peripheral Circadian Clocks. *Neuron* 2012;74:246–60.
167. Meng QJ, Logunova L, Maywood ES, Gallego M, Lebiecki J, Brown TM, et al. Setting Clock Speed in Mammals: The CK1?? tau Mutation in Mice Accelerates Circadian Pacemakers by Selectively Destabilizing PERIOD Proteins. *Neuron* 2008;58(1):78–88.
168. Baird AL, Coogan AN, Siddiqui A, Donev RM, Thome J. Adult attention-deficit hyperactivity disorder is associated with alterations in circadian rhythms at the behavioural, endocrine and molecular levels. *Mol Psychiatry* 2012;17(10):988–95.
169. Deboer T, Vansteensel M, Détári L, Meijer J. Sleep states alter activity of suprachiasmatic nucleus neurons. *Nat Neurosci* 2003;6:1086-90.
170. Tan X, Zhang P, Zhou L, Yin B, Pan H, Peng X. Clock-controlled mir-142-3p can target its activator, Bmal1. *BMC Mol Biol* 2012;13(1):27.
171. Shende VR, Neuendorff N, Earnest DJ. Role of miR-142-3p in the Post-Transcriptional Regulation of the Clock Gene Bmal1 in the Mouse SCN. *PLoS One* 2013;8(6):e65300.

172. Balakathiresan NS, Chandran R, Bhomia M, Jia M, Li H, Maheshwari RK. Serum and amygdala microRNA signatures of posttraumatic stress: Fear correlation and biomarker potential. *J Psychiatr Res* 2014;57(1):65–73.
173. Tobón KE, Chang D, Kuzhikandathil E V. MicroRNA 142-3p Mediates Post-Transcriptional Regulation of D1 Dopamine Receptor Expression. *PLoS One* 2012;7(11).
174. Wu J, Xiao H, Sun H, Zou L, Zhu L-Q. Role of Dopamine Receptors in ADHD: A Systematic Meta-analysis. *Mol Neurobiol* 2012;45(3):605–20.
175. Takahashi J, Hong H, Ko C. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev* 2008;9(10):764.
176. Zeng M, Zhu L, Li L, Kang C. miR-378 suppresses the proliferation, migration and invasion of colon cancer cells by inhibiting SDAD1. *Cell Mol Biol Lett* 2017;22(1):12.
177. Zhang G, Zhou H, Xiao H, Li Y, Zhou T. MiR-378 is an independent prognostic factor and inhibits cell growth and invasion in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2014;14(1):109.
178. Knezevic I, Patel A, Sundaresan NR, Gupta MP, Solaro RJ, Nagalingam RS, et al. A novel cardiomyocyte-enriched MicroRNA, miR-378, targets insulin-like growth factor 1 receptor: Implications in postnatal cardiac remodeling and cell survival. *J Biol Chem*. 2012;287(16):12913–26.
179. Ma J, Lin J, Qian J, Qian W, Yin J, Yang B, et al. MiR-378 promotes the migration of liver cancer cells by down-regulating fus expression. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34(6):2266–74.
180. Xing Y, Hou J, Guo T, Zheng S, Zhou C, Huang H, et al. microRNA-378 promotes mesenchymal stem cell survival and vascularization under hypoxic-ischemic conditions in vitro. *Stem Cell Res Ther* 2014;5(6):130.
181. Wang H, Fan Z, Zhao M, Li J, Lu M, Liu W, et al. Oscillating primary transcripts harbor miRNAs with circadian functions. *Sci Rep* 2016;6:21598.
182. Türkiye İstatistik Kurumu Web sayfası Available from: http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1059
183. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am* 1997;36(7):980-88.
184. Dereboy Ç, Şenol S, Şener Ş, Dereboy F. Connors anababa derecelendirme ölçeği uyarlama çalışması. X Ulus Psikol Kongresi, Ankara. 1998.

185. Zavada A, Gordijn M, Beersma D. Comparison of the Munich Chronotype Questionnaire with the Horne-Östberg's morningness-eveningness score. *Chronobiology* 2005;22(2):267-78.
186. Carskadon M, Vieira C, Acebo C. Association between puberty and delayed phase preference. *SLEEP-NEW YORK* 1993.
187. Johnston C, Mash EJ. Families of Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Review and Recommendations for Future Research. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2001;4(3):183–207.
188. Babakhanian M, Sayar S, Babakhanian M, Mohammadi G. Iranian Children With ADHD and Mental Health of Their Mothers: The Role of Stress. *Iran J psychiatry Behav Sci* 2016;10(1):e2026.
189. Borden LA, Hankinson J, Perry-Parrish C, Reynolds EK, Specht MW, Ostrander R. Family and Maternal Characteristics of Children With Co-Occurring ADHD and Depression. *J Atten Disord* 2016:1087054716666321.
190. Joelsson P, Chudal R, Uotila J, Suominen A, Sucksdorff D, Gyllenberg D, et al. Parental psychopathology and offspring attention-deficit/hyperactivity disorder in a nationwide sample. *J Psychiatr Res* 2017;94:124–30.
191. Benk Durmuş F, Rodopman Arman A, Ayaz AB. Chronotype and its relationship with sleep disorders in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Chronobiol Int* 2017;1–9.
192. Van der Heijden KB, Stoffelsen RJ, Popma A, Swaab H. Sleep, chronotype, and sleep hygiene in children with attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, and controls. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017:1-13.

8. EKLER

Ek 1: Sosyodemografik veri formu

No:

Adı Soyadı:

Tarih:

Yaş:

Cinsiyet: E () K ()

Eğitim Durumu:

Tel:

Tanı:

Eşlik Eden Psikiyatrik Bozukluk/Tibbi Hastalık:

Başlanan İlaç/İlaçlar ve Doz:

Kullandığı İlaçlar ve Süresi:

Daha Önce Çocuk Psikiyatri başvuru öyküsü: Var () Yok ()

Var ise nedeni (veya konulan tanı)

Kardeş sayısı:

Gelir algısı: Kötü () Orta () İyi ()

Aile durumu: A-B evli() A-B ayrı() Ebeveynlerden biri vefat etmiş()

Anne yaşı:.....

Anne eğitimi: İlkokul() Ortaokul() Lise() Üniversite() Okumamış()

Daha önce annede psikiyatri başvuru öyküsü: Var() Yok()

Var ise tanı ve ilaç Öyküsü:.....

Baba yaşı:.....

Baba eğitimi: İlkokul() Ortaokul() Lise() Üniversite() Okumamış()

Daha önce babada psikiyatri başvuru öyküsü: Var () Yok ()

Var ise tanı ve ilaç Öyküsü:.....

Ek-2: Conner's aile değerlendirme ölçeği

CONNER'S AİLE DEĞERLENDİRME FORMU

	Hiç yok	Biraz	Oldukça fazla	Çok fazla
1.Cildinin, vücudunun veya eşyalarının bazı kısımlarıyla oynar ya da yolar.(Örneğin; tırnaklar, parmaklar,saçlar veya kıyafetler)				
2.Büyüklerle arsız ve küstah davranır.				
3.Arkadaşlık kurmada ve sürdürmede zorlanır.				
4. Çabuk heyecanlanır, düşünmeden hareket eder.				
5.Faaliyetlerde hep başı çekmek ister, yönetmek ister.				
6.Bazı şeyleri çiğner ya da emer(parmak, giysi,örtü,battaniye vs)				
7.Sık sık ve kolayca ağlar.				
8.Her an sataşmaya ve kavgaya hazırdır.				
9.Hayale dalıp gider.				
10.Öğrenme güçlüğü çeker, zor öğrenir.				
11.Yerinde rahat durmaz, kıpır kıpırdır.				
12.Ürkektir.(yeni durumlara, ortamlara, kişilere karşı ürkeklik gösterir.)				
13.Yerinde rahat durmaz, her an hareket halindedir.				
14.Zarar verir. (eşya ve araç gereçlere)				
15.Yalan söyler, masallar uydurur.				
16.Utangaçtır.				
17.Yaşıtlarından daha sık başını derde sokar.				
18.Yaşıtlarına göre konuşması farklıdır. (bebeksi konuşma, kekeleme, anlaşılması güç bir şekilde konuşma vs)				

19.Hatalarını kabullenmez, başkalarını suçlar.				
20. Kavgacıdır.				
21.Somurtkan ve asık suratlıdır.				
22.Çalma huyu vardır.				
23.Söz dinlemez,kurallara uymaz,zoraki uyar				

24. Başkalarına göre daha endişelidir (yalnız kalma, hastalanma, ölüm korkusu gibi konularda)				
25. Başladığı işin sonunu getirmez.				
26. Hassastır, kolay incinir.				
27. Kabadayılık taslar, kendinden küçükleri ezer.				
28. Tekrarlayıcı bir hareketi ya da faaliyeti durdurmakta zorlanır.				
29. Kaba ve acımasızdır.				
30. Yaşına göre daha çocuksudur.				
31. Dikkati kolay dağılır ya da uzun süre dikkatini toplayamaz.				
32. Baş ağrıları olur.				
33. Ruh halinde ani ve belirgin değişiklikler olur.				
34. Kurallar ve kısıtlamalardan hoşlanmaz ve uymaz.				
35. Sürekli kavga eder.				
36. Kardeşleri ile iyi geçinemez.				
37. Zora gelemmez.				
38. Diğer çocukları rahatsız eder.				
39. Genelde hoşnutsuz bir çocuktur.				
40. Yeme sorunları vardır.(iştahsızdır, yemek sırasında sık sık sofradan kalkar)				
41. Karın ağrıları olur.				
42. Uyku sorunları vardır. (uykuya kolay dalamaz,				

geceleeri kalkar, çok erken uyanır)				
43. Çeşitli ağrı ve sancıları olur.				
44. Bulantı ya da kusmaları olur.				
45. Aile içinde daha az kayırıldığını düşünür.				
46. Övünür, böbürlenir.				
47. İtilip kakılmaya müsaittir. Kendisine kötü davranılmasına ses çıkarmaz.				
48. Dışkılama sorunları vardır. (sık ishaller, kabızlık ve düzensiz tuvalet alışkanlığı)				

Ek 3: Çocukluk dönemi zaman tercihi anketi (Ebeveyn formu)

Genel bilgiler: Lütfen aşağıdaki soruları cevaplayın ya da en uygun seçeneği işaretleyin.

Anketi dolduranın çocukla yakınlık derecesi: ☐ Annesi ☐ Babası ☐ Diğer _____

Bugünün Tarihi: ____ / ____ / ____ / Çocuğun cinsiyeti: ☐ Erkek ☐ Kız

Çocuğun Doğum Tarihi: ____ / ____ / ____ / Tek çocuk mu: ☐ Evet ☐ Hayır

Çocuğun Yaşı: ____ Kaçınıcı çocuk? _____

Ailedeki çocuk sayısı: _____

Çocuğunuz şu anda hangi okula devam ediyor?

☐ Henüz okula başlamadı ☐ Anaokulu ☐ İlköğretim sınıf (lütfen kaçınıcı sınıfa gittiğini belirtiniz) ☐ Okula devam etmiyor

Eğer okula devam ediyorsa;

Haftada kaç gün okula gidiyor? _____gün/ hafta

Günde kaç saat okula gidiyor? _____saat/gün

Okul dışında etüt, dersane, özel ders gibi başka bir eğitime devam ediyor mu?

☐ Evet ☐ Hayır

Eğer cevabınız evetse;

Bu eğitime haftada kaç gün devam ediyor? _____gün /hafta

Günde kaç saat devam ediyor? _____ saat/ gün

Açıklama: Aşağıdaki sorularda çocuğunuzun boş olduğu günlerde değil, zamanının programlı olduğu (okul, dersane, kurs gibi) günlerdeki uyku/uyanma düzeni sorgulanmaktadır. Lütfen soruları cevaplarken çocuğunuzun son birkaç haftadaki davranışlarını göz önüne alınız. Eğer sorulan durum değişebiliyorsa (örneğin dershaneye bazen haftada 1 gün, saat 7:00'da, 2 saatliğine; bazen de haftada 3 gün, saat 9:00'da, 1 saatliğine gidiyorsa), en sık duruma göre cevap veriniz.

PROGRAMLI GÜNLER

Bu günler, çocuğun uyku ve uyanma düzeninin kişisel veya aile etkinliklerinden (örneğin okul, iş, spor kursları vb.) doğrudan etkilendiği günlerdir.

Zamanının programlı olduğu günlerde çocuğum;

1. Sabah saat ____:____'da uyanır
2. Düzenli olarak ☐ Kendi kendine uyanır ☐ Aileden birisi uyandırır ☐ Çalar saatle (alarmla) uyanır
3. Sabah saat ____:____'da yataktan kalkar
4. Sabah saat ____:____'da tamamen uyanmış (ayılmış) olur
5. Düzenli olarak şekerleme yapar (kestirir) mi? ☐ Evet ☐ Hayır

Eğer kestiriyorsa;

Haftada gün, günde dakika boyunca uyur.

Eğer kestirmiyorsa;

Neden uyumaz?

.....

....

Ertesi gün zamanın programlı olduğu bir günse

6. Çocuğum gece saat/.....'da yatağa girer
7. Gece saat/.....'da artık uykusu gelmiş, uyumaya hazırdır (ışıklar sönmüş, ses azalmış)
8. Uykuya dalması dakika sürer

BOŞ GÜNLER

Bu günlerde çocuğun uyku ve uyanma düzeni serbesttir, kişisel veya aile etkinliklerinden (örneğin okul, iş, spor kursları vb.) etkilenmez.

Boş günlerinde çocuğum;

9. Genelde sabah saat ____:____'da uyanır.

10. Programlı günlerde sabah uyandığı saatte uyanıp daha sonra uyumaya devam eder mi? ☐ Evet ☐ Hayır

Eğer uyumaya devam ediyorsa, uyandıktan sonra dakika daha uyur

11. Sabah saat ____:____'da yataktan kalkar.

12. Sabah saat ____:____'da tamamen uyanmış (ayılmış) olur.

13. Düzenli olarak şekerleme yapar (kestirir) mi? ☐ Evet ☐ Hayır

Eğer kestiriyorsa;

Haftada gün, günde dakika boyunca uyur

Eğer kestirmiyorsa;

Neden uyumaz?

.....
.....

Ertesi gün boş bir günse;

14. Çocuğum gece saat/.....'da yatağa girer

15. Gece saat/.....'da artık uykusu gelmiş, uyumaya hazırdır (ışıklar sönmüş, ses azalmış)

16. Uykuya dalması dakika sürer (ışıklar söndükten sonra)

Açıklama: Aşağıdaki sorularda çocuğunuza en uygun şıkkı işaretleyiniz. Verdiğiniz cevabın doğru ya da yanlış olması diye bir şey söz konusu olmayıp sadece çocuğunuzu daha iyi tanımlayan cevabı arıyoruz. Cevaplarınızı çocuğunuzun son birkaç haftadaki davranışlarına göre veriniz.

17. *Çocuğunuzu sabah uyandırmak sizin için ne kadar zor oluyor?

a- Çok zor b- Oldukça zor c- Orta derecede zor d- Biraz zor e- Hiç zor olmuyor, birisinin onu uyandırmasına asla ihtiyacı olmuyor

18. *Çocuğunuz sabah uyandıktan sonraki yarım saat içinde ne kadar uyanık/ayık oluyor?

a- Hiç uyanık olmuyor b- Biraz uyanık oluyor c- Orta derecede uyanık oluyor d- Oldukça uyanık oluyor e- Tamamen uyanık oluyor

19. Çocuğunuz zamanı tamamen kendi planlayabildiğinde (örneğin yaz tatili) saat kaçta kalkarsa günü en verimli ve zinde geçirir?

a- Sabah 6:30'dan önce b- Sabah 06:30 – 7:14 c- Sabah 7:15 – 9:29 d- Sabah 9:30 – 10:14 e- Sabah 10:15'den sonra

20. Çocuğunuz ertesi gün zamanı tamamen kendi planlayabildiğinde (örneğin hafta sonu) saat kaçta yatarsa günü en verimli ve zinde geçirir?

a- Akşam 6:59'dan önce b- Akşam 7:00 – 7:59 c- Gece 8:00 – 9:59 d- Gece 10:00 – 10:59 e- Gece 11:00'dan sonra

21. Varsayalım ki çocuğunuz en iyi performansını göstermesi gereken 2 saatlik bir teste girecek ve siz çocuğunuzun en verimli olduğu zamana göre teste gireceği saati belirleyebiliyorsunuz. Aşağıdaki zaman dilimlerinden hangisini tercih ederdiniz?

Sabah 7:00 – 11:00 arası b- Sabah 11:00 – öğle 3:00 arası c- Öğleden sonra 3:00 – akşam 8:00 arası

22. Varsayalım ki çocuğunuzu bir bedensel aktiviteye (örneğin yüzme kursu) göndermek istiyorsunuz ve sadece haftada iki kez sabah 7–8 arasındaki sınıfta boşluk var. Sizce bu saatteki performansı nasıl olur?

Çok iyi performans gösterir b- İyi performans gösterir c- Ortalama bir performans gösterir d- Zorlanır e- Çok zorlanır

23. Akşam hangi saatte çocuğunuz yorgun ve uykusu gelmiş görünür?

a- Akşam 6:30'dan önce b- Akşam 06:30 – 7:14 c- Akşam 7:15 – 9:29 d- Gece 9:30 – 10:14 e- Gece 10:15'den sonra

24. *Eğer çocuğunuz her sabah saat 6'da kalkmak zorunda kalsaydı, buna nasıl tepki verir?

Çok zorlanırdı b- Oldukça zorlanırdı c- Orta derecede zorlanırdı d- Biraz zorlanırdı e- Hiç zorlanmazdı

25. *Eğer çocuğunuz her gece erken bir saatte (2 yaş için: akşam 06:00; 2–4 yaş için: akşam 06:30; 4–8 yaş için: akşam 07:00; 8–11 yaş için akşam 07:30) yatmak zorunda kalsaydı buna nasıl tepki verirdi?

Çok zorlanırdı b- Oldukça zorlanırdı c- Orta derecede zorlanırdı d- Biraz zorlanırdı e- Hiç zorlanmazdı

26. Çocuğunuz sabah uyandığında tam olarak uyanık/ayık hale gelmesi ne kadar sürer?
a- 0 dakika (yani hemen) b- 1–4 dakika c- 5–10 dakika d- 11–20 dakika e- 21 dakikadan daha fazla

Açıklama: Yukarıdaki soruları cevapladıktan sonra çocuğunuzun günün hangi saatlerini tercih ettiği veya hangi tip uyku uyanıklık ritmi olduğu konusunda bir fikriniz oluşmuş olabilir. Örneğin boş günlerinde, zamanı planlı günlerine göre biraz daha fazla uyuyorsa veya pazartesi günleri sabah kalkmakta zorlanıyorsa çocuğunuzun akşam aktif tip veya ‘gece kuşu’ olması daha muhtemeldir. Tam aksine düzenli olarak sabah erkenden kalkıyor, yataktan kalkar kalkmaz çok dinç oluyor ve akşam geç yatmak yerine erkenden yatağa giriyorsa çocuğunuzun daha çok sabah aktif tip veya ‘erkenci’ olma ihtimali daha fazladır.

Lütfen çocuğunuzun aşağıdaki şıklardan hangisine uyduğunu seçin ve yalnızca bir şık işaretleyin.

Çocuğum,

- ☐ Tam bir sabah aktif tip
- ☐ Sabah aktif tipe daha çok uyuyor
- ☐ Ne sabah aktif tip, ne de akşam aktif tip
- ☐ Akşam aktif tipe daha çok uyuyor
- ☐ Tam bir akşam aktif tip
- ☐ Bir fikrim yok

Ek 4: Günün hangi saatlerini tercih ediyorum anketi (ergen formu)

Genel bilgiler: Lütfen aşağıdaki soruları cevaplayın ya da en uygun seçeneği işaretleyin.

Bugünün Tarihi: ____ / ____ / ____ / Cinsiyetin: ☐ Erkek ☐ Kız

Doğum Tarihin: ____ / ____ / ____ / Ailenin tek çocuğu musun: ☐ Evet ☐ Hayır Kaç kardeşsiniz: _____ Sen ailenin kaçınıcı çocuğusun: _____

Kaçınıcı sınıfa gidiyorsun: _____

Haftada kaç gün okula gidiyorsun? Haftada _____ gün

Günde kaç saat okula gidiyorsun? Günde _____ saat

Okul dışında etüt, derslane, özel ders gibi başka bir eğitime devam ediyor musun?

☐ Evet ☐ Hayır

Eğer cevabın evetse;

Bu eğitime haftada kaç gün devam ediyorsun? Haftada _____ gün

Günde kaç saat devam ediyorsun? Günde _____ saat

Açıklama: Aşağıdaki sorularda boş olduğun günlerde değil, zamanının programlı olduğu (okul, derslane, kurs gibi) günlerdeki uyku/uyanma düzenin sorgulanmaktadır. Lütfen soruları cevaplarken son birkaç haftadaki durumunu düşünerek cevapla. Eğer sorulan durum değişebiliyorsa (örneğin derslaneye bazen haftada 1 gün, saat 7:00'da, 2 saatliğine; bazen de haftada 3 gün, saat 9:00'da, 1 saatliğine gidiyorsan), lütfen en sık duruma göre cevap ver.

PROGRAMLI GÜNLER

Bu günler, uyku ve uyanma düzeninin senin veya ailenin etkinliklerinden (örneğin okul, iş, spor kursları vb.) doğrudan etkilendiği günlerdir.

Zamanının programlı olduğu günlerde;

1. Sabah saat ____:____'da uyanırım
2. Düzenli olarak ☐ Kendi kendime uyanırım ☐ Aileden birisi uyandırır ☐ Çalar saatle (alarmla) uyanırım
3. Sabah saat ____:____'da yataktan kalkarım
4. Sabah saat ____:____'da tamamen uyanmış (ayılmış) olurum
5. Düzenli olarak şekerleme yapar (kestirir) misin? ☐ Evet ☐ Hayır

Eğer kestiriyorsan;

Haftada gün, günde dakika boyunca uyurum.

Eğer kestirmiyorsan;

Neden uyumazsın?

.....
....

Ertesi gün zamanın programlı olduğu bir günse

6. Gece saat/.....'da yatağa girerim
7. Gece saat/.....'da artık uykum gelmiş, uyumaya hazır olurum (ışıklar sönmüş, ses azalmış)
8. Uykuya dalmam dakika sürer

BOŞ GÜNLER

Bu günlerde uyku ve uyanma düzenin serbesttir, senin veya ailenin etkinliklerinden (örneğin okul, iş, spor kursları vb.) etkilenmez.

Boş günlerimde;

9. Genelde sabah saat ____:____'da uyanırım.

10. Programlı günlerde sabah uyandığın saatte uyanıp daha sonra uyumaya devam edermisin? ☐ Evet ☐ Hayır

Eğer uyumaya devam ediyorsan, uyandıktan sonra dakika daha uyurum.

11. Sabah saat ____:____'da yataktan kalkarım.

12. Sabah saat ____:____'da tamamen uyanmış (ayılmış) olurum.

13. Düzenli olarak şekerleme yapar (kestirir) misin? ☐ Evet ☐ Hayır

Eğer kestiriyorsan;

Haftada gün, günde dakika boyunca uyurum

Eğer kestirmiyorsan;

Neden uyumazsın?

.....
.....

Ertesi gün boş bir günse;

14. Gece saat/.....'da yatağa girerim.

15. Gece saat/.....'da artık uykum gelmiş, uyumaya hazır olurum (ışıklar sönmüş, ses azalmış)

16. Uykuya dalmam dakika sürer (ışıklar söndükten sonra)

Açıklama: Aşağıdaki sorularda sana en uygun şıkkı işaretlemeni istiyoruz. Verdiğin cevabın doğru ya da yanlış olması diye bir şey söz konusu değil. Sadece sana daha çok uyan cevabı arıyoruz. Cevaplarını son birkaç haftadaki durumuna göre vermeni rica ediyoruz.

17. * Sabah uyanmak senin için ne kadar zor oluyor?

- a- Çok zor b- Oldukça zor c- Orta derecede zor d- Biraz zor
e- Hiç zor olmuyor, birisinin beni uyandırmasına asla ihtiyaç duymuyorum.

18. * Sabah uyandıktan sonraki yarım saat içinde ne kadar uyanık/ayık/zinde oluyorsun?

- a- Hiç uyanık olmuyorum b- Biraz uyanık oluyorum c- Orta derecede uyanık oluyorum
d- Oldukça uyanık oluyorum e- Tamamen uyanık oluyorum

19. Zamanı tamamen kendin planlayabildiğinde (örneğin yaz tatili) saat kaçta kalkarsan günü en verimli ve zinde geçirirsin?

- a- Sabah 6:30'dan önce b- Sabah 06:30 – 7:14 c- Sabah 7:15 – 9:29
d- Sabah 9:30 – 10:14 e- Sabah 10:15'den sonra

20. Ertesi gün zamanı tamamen kendin planlayabiliyorsan (örneğin hafta sonu) saat kaçta yatarsan günü en verimli ve zinde geçirirsin?

- a- Akşam 6:59'dan önce b- Akşam 7:00 – 7:59 c- Gece 8:00 – 9:59
d- Gece 10:00 – 10:59 e- Gece 11:00'dan sonra

21. Varsayalım ki en iyi performansını göstermen gereken 2 saatlik bir teste gireceksin ve sen en verimli olduğun zamana göre teste gireceğin saati belirleyebiliyorsun. Aşağıdaki zaman dilimlerinden hangisini tercih ederdin?

- a- Sabah 7:00 – 11:00 arası b- Sabah 11:00 – öğle 3:00 arası
c- Öğleden sonra 3:00 – akşam 8:00 arası

22. Varsayalım ki bir bedensel aktiviteye (örneğin yüzme kursu) gitmek istiyorsun ve sadece haftada iki kez sabah 7–8 arasındaki sınıfta boşluk var. Sence bu saatteki performansın nasıl olur?

- a- Tam benim saatlerim, çok iyi performans gösteririm
b- İyi performans gösteririm

c- Ortalama bir performans gösteririm

d- Sabahın o saatinde zorlanırım

e- Sabahın o saatlerinde çok zorlanırım

23. Akşam hangi saatte yorgun ve uykun gelmiş oluyorsun?

a- Akşam 6:30'dan önce b- Akşam 06:30 – 7:14 c- Akşam 7:15 – 9:29

d- Gece 9:30 – 10:14 e- Gece 10:15'den sonra

24. *Eğer her sabah saat 6'da kalkmak zorunda kalsaydın, buna nasıl tepki verirdin?

a-Çok zorlanırdım b- Oldukça zorlanırdım c- Orta derecede zorlanırdım d- Biraz zorlanırdım e- Hiç zorlanmazdım

25. *Eğer her gece erken bir saatte (örneğin akşam 08:30 gibi) yatmak zorunda kalsaydın buna nasıl tepki verirdin?

a-Çok zorlanırdım b- Oldukça zorlanırdım c- Orta derecede zorlanırdım d- Biraz zorlanırdım e- Hiç zorlanmazdım

26. Sabah uyandıgında tam olarak uyanık/ayık hale gelmen ne kadar sürer?

a- 0 dakika (yani hemen) b- 1-4 dakika c- 5-10 dakika d- 11-20 dakika e- 21 dakikadan daha fazla

Açıklama: Yukarıdaki soruları cevapladıktan sonra günün hangi saatlerini tercih ettiğin veya hangi tip uyku uyanıklık ritmin olduğu konusunda bir fikrin oluşmuş olabilir. Örneğin boş günlerinde, zamanı planlı günlerine göre biraz daha fazla uyuyorsan veya pazartesi günleri sabah kalkmakta zorlanıyorsan akşam aktif tip veya ‘gece kuşu’ olman daha muhtemeldir. Tam aksine düzenli olarak sabah erkenden kalkıyor, yataktan kalkar kalkmaz çok dinç oluyorsan ve akşam geç yatmak yerine erkenden yatağa giriyorsan daha çok sabah aktif tip veya ‘erkenci’ olma ihtimalin daha fazladır.

Lütfen aşağıdaki şıklardan hangisine uyduğunu seç ve yalnızca bir şık işaretle.

Ben,

- ☐ Tam bir sabah aktif tipim
- ☐ Sabah aktif tipe daha çok uyuyorum
- ☐ Ne sabah aktif tip, ne de akşam aktif tipim
- ☐ Akşam aktif tipe daha çok uyuyorum
- ☐ Tam bir akşam aktif tipim
- ☐ Bir fikrim yok

Yardıma için teşekkürler...

Ek 5: Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu

Araştırmanın adı: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan ve Olmayan Çocuklarda microRNA Düzeylerinin Karşılaştırılması

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmanın amacı Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan ve Olmayan Çocuklarda microRNA Düzeylerinin Karşılaştırılmasıdır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için çocuğunuza Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı konulmuş olmalı ve çocuğunuz daha öncesinde bu bozuklukla ilgili herhangi bir ilaç tedavisi almamış olmalıdır.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Cem GÖKÇEN veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından çocuğunuzdan kan alınarak microRNA düzeylerinde herhangi bir kusur olup olmadığı araştırılacak ve çocuk psikiyatrisinde kullanılan klinik ölçek sorularına yanıt vermeniz istenecektir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 100'dür.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmadan tıbbi olarak bir yarar sağlamanız söz konusu değildir ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Bu araştırmada çocuğunuzun kolundan 5-10 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir.

Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu herhangi bir ilaç ve besin yoktur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız, nedeniyle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

YENİ BULGULAR

Araştırma sürecinde yapılan tedavi/uygulamaya yönelik sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun ya da diğer rahatsızlıklarınız için 3606060 (76464) no.lu telefondan Dr. Cem Gökçen'e başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde çocuğunuzu araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da çocuğunuzun sonraki bakımı garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 2 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

