

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan Çocuk ve Ergenlerde Uyku Bozuklukları ve Melatonin Tedavisi

Sleep Disorders and Melatonin Treatment in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Hatice ALTUN¹, Semiha CÖMERTOĞLU ARSLAN¹

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye.

Özet

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB)'nde uyku bozuklukları çok yaygındır. Uyku sorunları DEHB semptomlarını tetikleyebilir veya şiddetlen- direbilir, çocukların ve ailelerinin yaşamlarını ve ruhsal sağlığını olumsuz etkileyebilir. DEHB'li çocuklarda uyku sorunlarının etiolojisi multifaktöriyel olup spesifik birincil uyku bozukluklarına, biyolojik faktörlere, davranışsal faktörlere (sınır belirleme bozukluğu gibi), sosyo-çevresel ve ailesel faktörlere, farmakolojik tedavilerin etkisine veya eşlik eden hastalıklara bağlı olabilir. Erken tanınması ve zamanında yaklaşım DEHB belirtilerinin şiddetinin azal- tılmasına katkıda bulunabilir. DEHB'li çocuklarda uyku bozuklukları yönetiminde birinci basamak tedavi; iyi uyku hijyeni, ebeveynlerin uyku eğitimi ve davranışsal tedavi yaklaşımlarını içermelidir. Bu stratejiler başarısız olursa farmakolojik müdahaleler gerekli olabilir ancak DEHB'de uyku bozukluklarının farmakolojik tedavisine yönelik kanıtlar sınırlıdır. Melatonin, uyku bozukluklarında etkinliği, iyi tolere edilebilirliği ve güvenilirliği nedeniyle sıklıkla kullanılmakta olup, özellikle uyku başlangıcında ilerleme, uyku latansında azalma ve total uyku süresinde artma sağlamaktadır. Ancak DEHB'li çocuklarda melatoninin etkinliğini, uzun vadeli sonuçlarını, diğer ilaçlarla etkileşimini değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, Farmakolojik tedavi, İnsomnia, Melatonin, Uyku, Uyku bozuklukları

Abstract

Sleep disorders are common in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Sleep problems can exacerbate ADHD symptoms and hurt the lives and mental health of children and their families. The etiology of sleep problems in children with ADHD is multifactorial and may be due to specific primary sleep disorders, biological factors, behavioral factors (such as boundary setting disorder), socio-environmental, and family factors, the effect of pharmaco- logical treatment, or comorbid disorders. Early recognition and a timely approach may contribute to reducing the severity of ADHD symptoms. First-line therapy in the management of sleep disorders in children with ADHD should include good sleep hygiene, parental sleep education, and behavioral treatment approaches. If these strategies fail, pharmacological interventions may be necessary, but evidence for pharmacological treatment of sleep disorders in ADHD is limited. Melatonin is frequently used in sleep disorders due to its efficacy, good tolerability, and safety. It provides improvement in sleep onset, decrease in sleep latency, and increase in total sleep time. However, there is a need for studies evaluating the effectiveness, long-term results, and drug-drug interactions of melatonin in children with ADHD.

Key words: Attention deficit hyperactivity disorder, Insomnia, Melatonin, Pharmacological treatment, Sleep, Sleep disorders

Yazışma Adresi: Hatice ALTUN, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +90 3443003374 **e-mail:** drhaticealtun@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-6802-8216, 0000-0002-2296-5853

Geliş tarihi: 02.01.2024

Kabul tarihi: 23.01.2024

DOI: 10.17517/ksutfd.1412903

GİRİŞ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocuk ve ergenlerde en sık görülen nörogelişimsel bozukluktur. Yakın zamanda DEHB prevalansını değerlendiren bir metaanalizde, 3-12 yaş arası çocuklarda %7.6, 12-18 yaş arası ergenlerde ise %5.6 oranlarında görüldüğü bildirilmiştir (1). DEHB, en az 6 ay boyunca süren ve belirtileri 12 yaşının altında başlayan sürekli bir dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterize bir bozukluktur (2). Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, genetik ve çevresel birçok faktörün etkili olduğu heterojen ve multifaktöriyel bir etyolojiye sahiptir. Bireylerde nörobilişsel fonksiyonlarda bozulmaya ve duygusal ve davranışsal sorunlara yol açmaktadır. DEHB'de komorbidite oranları oldukça yüksektir (3,4). Uyku bozuklukları, DEHB'ye çok sıklıkla eşlik eden komorbid bozukluklardan biri olup çocukların ve ailelerin yaşamlarını birçok yönden olumsuz etkiler. Uyku sorunları, dürtüsellik ve dikkatsizlik dahil olmak üzere "temel" DEHB semptomlarını ve DEHB ile ilişkili olumsuz davranışları şiddetlendirebilir ve hatta semptomları tetikleyerek subklinik düzeylerden klinik düzeylere çıkarabilir (5-8). Sıklıkla gündüz uykululuğuna yol açar; bu da çocukların işlevselliğini ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyerek sağlık ve refahını etkiler (8,9). Uyku-uyanıklık döngüsündeki bozulmalar, DEHB'nin bilişsel ve sosyal sonuçlarını kötüleştiren "sosyal jetlag"a neden olabilir (10). Bunun yanı sıra DEHB'de uyku bozuklukları çocukların akademik ve bilişsel performansını, psiko-sosyal fonksiyonlarını, okula gitmeme/geç kalma olasılığını ve ailelerin işe geç kalmalarını, ebeveynlerinin ruh sağlığını, stres düzeylerini ve yaşam kalitesini, ailenin işlevselliğini olumsuz etkiler (5,7,11,12). Bu nedenlerden dolayı uyku bozukluklarının erken fark edilmesi ve zamanında tedavisi hem DEHB'li çocukların hem de tüm ailenin işlevselliğinde iyileşme açısından çok önemlidir.

DEHB'li Çocuk ve Ergenlerde Uyku Bozukluklarının Yaygınlığı

Sağlıklı gelişim gösteren çocuklarda %20-30 oranında uyku problemleri görülürken, bu oran DEHB'li çocuk ve ergenlerde %25 ile %84.8 arasında değişmektedir (7,12-14). DEHB'li kızlarda daha fazla (15) olarak bildirilen uyku sorunlarının %28,5'i hafif, %44,8'i orta veya şiddetli olarak sınıflandırılmıştır (12). Yakın zamanda yapılan bir review çalışmasında, ergenlerin %84'ünün uyku bozukluğu için klinik sınıırın üzerinde puan aldığı, %64'ünün iki veya daha fazla uyku sorunu kriterini karşıladığı saptanmıştır (7). Yaşları 5-13 arasında değişen 195 DEHB'li çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, uyku sorununun 12 aylık bir süre boyunca çocukların

%60'ında değişkenlik gösterdiği ve çoğunlukla geçici olduğu, %10'unda daha kalıcı olduğu bildirilmiştir (16). Çalışmalarda bildirilen yaygınlık oranlarındaki farklılıklar, uyku bozukluklarının tanımlanma şekli (örn. öz bildirimine karşı ebeveyn raporu), kullanılan niceliksel ölçümler ve tanıya yardımcı olmak için fiziksel araştırmaların kullanılıp kullanılmaması ile ilişkili olabilir.

DEHB'li Çocuk ve Ergenlerde Uyku Bozukluklarının Tipleri

DEHB'li çocuklarda en yaygın bildirilen uyku problemleri, uyku başlangıcı ve uyku süresi ile ilgilidir (7). Yatma vakti direnci, uykuya başlamada gecikme, davranışsal insomnia (sınır belirleme bozukluğu), daha hafif uyku, sık uyanma, erken uyanma, uyku süresinin azalması, gündüz uyku hali, sirkadiyen ritim bozuklukları, loş ışıkta melatonin başlangıcında gecikme, huzursuz uyku, kötü uyku kalitesi, parasomnialar (gece terörü, uyurgezerlik, kabuslar, uykuda konuşma ve brüksizm), narkolepsi, huzursuz bacak sendromu (RLS)/periyodik uzuv hareket bozukluğu (PLMD), uykuda solunum bozukluğu (horlama, apne/hipopne sendromu) gibi uyku sorunları tek ya da çoklu olarak görülebilir (5,7,13,17-19). Araştırmalar, DEHB'li çocukların sağlıklı akranlarına göre 30 ila 90 dakika arasında daha kısa uyku süresine ve önemli ölçüde daha fazla gece uyanmalarına sahip olduğunu bildirmektedir (17,18). Ayrıca DEHB grubunda REM uyku yüzdesinin daha düşük olduğu, bu durumun, frontal elektriksel beyin dalgalarını (daha yavaş olan) etkilediği, uyanıklığı azalttığı gösterilmiştir. REM uykusunun dikkat ve hafıza süreçlerinde, öğrenmenin pekiştirilmesinde, hiperaktivite ve davranışlar üzerinde önemli rolü olduğu göz önüne alındığında DEHB'de uyku sorunlarının tedavisi daha da önemli hale gelebilir (13,20).

Yakın zamanlı bir derlemede, DEHB şiddetinin daha fazla uyku sorunlarıyla ilişkili olduğu, eşlik eden fiziksel, nörogelişimsel, ruhsal bozukluklar ve uyarıcı kullanımının uyku sorunları ile ilişkisiz olduğu bildirilmiştir. Ayrıca uyku bozukluklarının tipi açısından DEHB'nin alt tiplerine göre farklılık bulunamamıştır (7). Ancak bu konuda nesnel ölçümler kullanılarak yapılan çalışmalarda DEHB'nin alt tiplerine göre uyku bozukluğu tiplerinin değiştiğinin gösterildiği çalışmalar da bulunmaktadır. Lecendreux ve ark.'ı tarafından çoklu uyku latans testi kullanılarak yürütülen bir çalışma, DEHB-dikkatsiz alt tipinde, DEHB-hiperaktif/dürtüsel olanlara göre gündüz uykululuğunun arttığını bildirmiştir (21). Polisomnografi kullanarak yapılan bir başka çalışmada ise, DEHB-hiperaktif/dürtüsel çocukların DEHB-dikkatsiz çocuklara kıyasla daha fazla parçalı uykuya sahip olduğu ve uyku verimliliğinin azaldığı tespit edilmiştir (22).

DEHB’de Uyku Sorunlarının Patofizyolojisi ve Nedenleri

DEHB’de uyku bozukluklarının patofizyolojisi multifaktöriyal olup, kesin olarak bilinmemektedir. Nörobiyolojik nedenlerden, DEHB tedavisinde kullanılan özellikle metilfenidat ve dekstroamfetamin gibi psikostimulanların yan etkilerinden, psikiyatrik komorbiditelerden, davranışsal faktörlerden (sınır belirleme bozukluğu gibi), sosyo-çevresel ve ailesel faktörlerden kaynaklanabilir.

DEHB’de uyku bozukluklarına yatkınlık oluşturan kesin nörobiyolojik mekanizmalar bilinmemekle birlikte, loş ışıkta melatonin salgılanmasının önemli ölçüde geciktiği sirkadiyen bir işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (23). DEHB patofizyolojisinde rol oynayan dorsolateral ve ventrolateral prefrontal ve dorsal anterior singulat korteksler gibi beyin bölgelerinin uyku azalmasına duyarlı olduğu bilinmektedir. Ayrıca genetik çalışmalar katekolaminerjik sistemin hem DEHB’de hem de uyku düzenlemesinde rol oynadığına işaret etmektedir (24,25).

DEHB’de uyku problemleri, DEHB’nin çekirdek semptomlarından da kaynaklanabilir. Bu durum özellikle yatakta uyarılma durumları yüksek olan, düşüncelerini durduramadıklarından şikayetçi olan, uykuya dalmakta zorlanan çocuklar için geçerlidir. Ebeveynler bu fenomeni olumsuz bir davranış olarak algılayıp çocuğu daha erken yatağa götürmeye çalışabilir. Bu durum yatağa gitme ile uykuya dalmaya yetecek kadar yorgun hissetme arasındaki süreyi daha da uzatacağından, uyku latansı süresini artırarak kısır bir döngü oluşturabilir (26). Aynı zamanda, dürtüsellik gibi DEHB belirtileri ve uygun yatma zamanının belirlenmemesi gibi zorluklar DEHB’de uyku sorunlarına katkıda bulunabilir (10).

Özellikle erken çocukluk döneminde çocuk yetiştirme tarzları uyku hijyenini etkilediğinden çocuklarda uyku bozukluklarıyla ilişkilendirilmektedir. Tutarsız uyku zamanı rutinleri, gecikmiş veya düzensiz saatler, odada televizyon bulunması, teknolojik cihazların kullanılması, yeme ve içmenin tümü uykuyu olumsuz yönde etkileyerek uyku bozukluklarına neden olabilir veya devam ettirebilir (5,12,13).

DEHB tedavisinde sıklıkla kullanılan psikostimulanların, özellikle de metilfenidatın uzun süreli salınımlı formülasyonlarının, en yaygın yan etkilerden biri uykuyu başlatmada gecikmedir (27, 28). Her ne kadar son klinik araştırmalar metilfenidat tedavisine başlandıktan sonra uyku düzeninde bir iyileşme veya en azından herhangi bir bozulma tespit etmese de (29,30), kesin görünen şey, psikostimulanların uyku üzerindeki

olumsuz sonuçlarının, hem içsel (vücut kitle indeksi, önceden var olan uyku koşullarının varlığı, frontostriatal yapısal bağlantı) hem de dışsal (dozaj optimizasyonu) olmak üzere çeşitli faktörlere bağlı olduğudur (31,32).

DEHB’li Çocuk ve Ergenlerde Uyku Bozukluklarının Değerlendirilmesi ve Yönetimi

Uyku sorunları ile DEHB arasındaki ilişki incelendiğinde; DEHB semptomlarının uykuyu olumsuz etkilediği ve yetersiz uykunun da DEHB semptomlarının kötüleşmesine yol açtığı çift yönlü bir ilişki olduğu görülür (33,34). Uyku sorunları DEHB benzeri sorunlara yol açabileceğinden (dikkat ve konsantrasyon sorunları, unutkanlık, duygu düzenlemekte güçlük, irritabilite vs) DEHB benzeri şikayetle gelen her çocuk ve ergende DEHB tanısı konulmadan önce uyku sorunları ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır (**Tablo 1**).

DEHB’de uyku bozukluklarının tanısı, ebeveynler/bakımverenler ve çocuk tarafından alınan bilgilere ve ayrıntılı klinik muayeneye dayalı olarak klinik olarak belirlenir. Detaylı bir tıbbi, psikiyatrik ve aile öyküsü alınmalıdır. Doğru bir ayırıcı tanı sağlamak için ilgili tüm aile, sosyal, akademik ve yaşam tarzı bilgilerini içeren açık ve kapsamlı bir öykü önemlidir. Uyku öyküsü, uyku/uyanıklık programı, uyanma zamanı, gündüz uykululuk hali, uyku ortamı, yatak odası paylaşımı, yatma zamanı rutinleri, elektronik aletlere maruz kalma, uykuya başlamada gecikme, gece boyunca uykuyu sürdürme yeteneği, gece uyanmaları, gece terörü ve diğer parasomnileri, uyku sırasındaki anormal hareketleri veya davranışları ve uyku yoksunluğunun gündüz etkileri hakkında ayrıntılı bilgi içermelidir. Klinik değerlendirmede aynı zamanda birincil ve ikincil katkıda bulunan faktörler ve uykuya ilişkin uyumsuz davranışlar da değerlendirilmelidir. Gün içinde aktivite ve egzersiz seviyeleri, kullandığı ilaçlar, kaygı veya depresyon gibi eşlik eden psikiyatrik bozukluklar ve fiziksel hastalıklar (örneğin reflü, kulak veya diş ağrısı, yatak ıslatma, kabızlık veya egzema astım, gastroözofageal reflü, epilepsi, kronik ağrı ve romatolojik durumlar), duygusal ilişkiler, zorlayıcı davranışlar, okul sorunları gibi uykuyu etkileyen diğer faktörler de değerlendirilmelidir. Ayrıca aile uyku düzenleri, ebeveyn beklentileri ve kültürel faktörler de göz ardı edilmemelidir. Adenoid hipertrofisi, yüz dismorfizmini, nörokütanöz belirteçleri vb. dışlamak için klinik muayene yapılmalıdır. Klinik değerlendirme, 2 haftalık bir süre boyunca uyku günlüğü yaptırılarak desteklenmelidir. Geçerliliği yapılmış uyku bozukluklarını değerlendirme anketleri (çocuklar için uyku alışkanlıkları anketi gibi), uyku günlüğü ve aktigrafisi gibi

Tablo 1. Çocuklarda uyku bozukluklarının kategorileri

Kategori	Tanım	Nedenleri, bazı örnekler
İnsomniyalr	Uykuya dalamama veya uykuda kalamama	Çevresel: Kötü uyku hijyeni, yatak odası gürültüsü, parlak ışık. Çocukluk çağının davranışsal uykusuzluğu (uyku başlangıcı/sınır koymada güçlük/birleşik). Psikiyatrik, travma ve madde kötüye kullanımı: Anksiyete, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, istismar veya ihmal, zorbalık, madde kötüye kullanımı. Tıbbi: Ağrı (baş ağrıları, eklem ağrıları), akciğer sorunları (astım, kistik fibroz), cilt (egzama, alerji), nöromüsküler, obezite, İlaç yan etkileri
Parasomniyalr	Uykuya dalma, uyku veya uyanma anında meydana gelen istenmeyen olay veya deneyimler	NREM uykusu sırasında: , Uyku terörü, Uyurgezerlik, Konfüzyonel uyanıklık REM uykusu sırasında: Kabuslar, REM uykusu davranış bozukluğu Diğer: Enürezis
Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları	Uyku saatleri uyumsuz	Gecikmiş uyku fazı sendromu. Jet lag
Hipersomnalans	Aşırı uykululuk	Narkolepsi
Uykuyla ilgili solunum bozuklukları	Uyku sırasında nefes alma güçlükleri	Obstrüktif uyku apnesi. Santral uyku apnesi
Uykuyla ilişkili hareket bozuklukları	Uyku sırasında olağandışı vücut hareketleri	Bruksizm, Huzursuz bacak sendromu, Periyodik uzuv hareket bozukluğu, Ritmik hareket bozukluğu (kafayı vurma, vücut sallama)

teşhis araçları, uyku bozukluklarını erken aşamalarda doğru şekilde tespit etmek için gereklidir. Aktigrafi, bireylerdeki vücut hareketini, uyku ve uyanıklık düzenlerini izler. Toplam uyku süresini, uyku verimliliğini, uyku başlangıcından sonraki uyanmayı ve uyku başlangıç latansını ölçebilmesi yanısıra uyku düzenlerini belirlemeye ve hastanın normal uyku ortamında tedaviye yanıtını belgelemeye yardımcı olabilir. Polisomnografinin başlıca endikasyonları arasında uykuya ilişkili solunum bozukluğu, atipik parasomni, PLMD, klinik olarak doğrulanmamış RLS veya klinik öykü ve konvansiyonel ensefalografinin yetersiz kaldığı gece nöbetlerine ilişkin güçlü klinik şüphe yer alır (24,34-38).

Günümüzde DEHB'li çocuklarda uyku bozukluklarının yönetimine yönelik yayınlanmış bir klinik kılavuz bulunmamaktadır. Ancak, Otizm Spektrum Bozukluğu ve diğer nörogelişimsel bozuklukları olan (SP ve çoğunlukla Rett sendromu, Angelman sendromu, Williams sendromu ve Smith-Magenis sendromu gibi genetik sendromlar da dahil olmak üzere) çocuklarda insomnia ve bozulmuş uyku davranışının tedavisi için

Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından yakın zamanda bir klinik uygulama kılavuzu ve görüş birliğine dayalı olarak tavsiyeler, öneriler ve klinik kılavuzlar yayınlanmıştır (39,40). Bir nörogelişimsel bozukluk olan DEHB'yi de bu kılavuzlara göre yönetmek uygundur.

Uyku bozukluklarının tedavisi, hem sağlıklı çocuklarda hem de nörogelişimsel bozukluklarda nonfarmakolojik ve farmakolojik müdahaleleri içermektedir. Çoğu yazar ve profesyonel kılavuzlar, etkili uyku hijyeni stratejilerinin, ebeveyn ve bakımveren eğitimi ve davranışsal müdahaleleri içeren nonfarmakolojik tedavilerin çocuklukta uyku bozukluklarının tedavisinde birinci basamak tedavi seçeneği olarak uygulanması gerektiğini, farmakoterapötik tedavinin yalnızca uyku hijyeni stratejileri tek başına başarısız olduğunda dikkate alınması gerektiğini önermektedir (34,37,39,40).

Değerlendirme ve teşhis sonrasında tedavinin ilk aşaması etkilenen bireyler ve sosyal çevreleri için psikoeğitimidir. Uyku bozukluğunun prognozu, seyri, tedavisi ve olası işlevsel sonuçları hakkında bilgi verilmesinin yanı sıra, DEHB semptomları ve uyku sorunları

konusunda uygun psikoeğitim yapılmalıdır. Ayrıca psikostimulanlarla ilişkili uyku sorunları varsa uyku hijyeni ve davranışsal müdahalelerin yanı sıra ilacın doz rejimlerinin ve/veya formülasyonunun değerlendirilerek düzenlenmesi gerekir. Diğer başlıca seçenekler uyarıcı olmayan atomoksetin, alfa agonistleri olan guanfasin veya klonidin ve melatonin kullanımınıdır (41). Ayrıca bu tedavilerin yeterli olmadığı durumlarda sedatif etkili antidepresanlar ya da antipsikotikler, benzodiazepinler, z grubu ilaçlar, antihistamikler özellikle eşlik eden komorbidite varlığında yardımcı olabilir. Yayımlanmış literatürden elde edilen en güçlü kanıtlar, uyku başlangıcındaki gecikmeyi azaltmada melatonin kullanımını desteklemektedir ancak diğer ilaçlara ilişkin kanıtlar daha zayıftır (36,37,40).

Melatonin

Melatonin, triptofandan sentezlenen, pineal gland tarafından üretilen, genellikle karanlıkta salgılanan endojen bir nörohormondur. Salgılanması hipotalamik suprakiazmatik çekirdek tarafından düzenlenir. Melatoninin biyosentezi ve salgılanması, aydınlık-karanlık döngüsü tarafından kontrol edilir. İnsanlarda melatonin salgılanması ışıkla bastırılır ve uyku süresi, gün uzunluğundaki değişikliklere de yanıt verir. Melatoninin geceleri yüksek seviyelerde salgılanması ve gündüzleri düşük seviyelerde seyretmesi ile oluşan sirkadiyen döngüsü bebeklerde 3 aylıkken başlar. Melatonin, günlük salgı düzeni yoluyla sirkadiyen ritmin korunmasına ve senkronize edilmesine yardımcı olur (42-44). Ayrıca melatonin, aktifleştirilmiş melatonin reseptörlerine (MT1, MT2 veya her ikisi) bağlı olarak uyanıklık durumlarını düzenler. MT1 ve MT2 reseptörleri esas olarak sırasıyla REM ve NREM uykusunda rol oynarlar (45). Melatoninin uyku ve sirkadiyen ritimler üzerinde kronobiyotik, kronohipnotik ve uyku başlatıcı etkisi olmak üzere üç ana etkisi tanımlanır (42). Normal melatonin düzeyleri bilişsel ve davranışsal işlevlerin gelişimi için çok önemlidir. Melatonin vücutta serbest radikallerin detoksifikasyonu, antioksidan, anti aging etkisi, kemik oluşumu ve korunması, üreme, bağışıklık veya vücut kitlesinin düzenlenmesini içeren çok çeşitli fizyolojik etkilere sahiptir. Ayrıca melatoninin özellikle beyin veya mide-bağırsak koruması, psikiyatrik bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar ve onkostatik etkiler açısından koruyucu ve tedavi edici etkileri bildirilmektedir (43,44,46).

İnsanlarda melatonin gün batımından hemen sonra salgılanır, gece yarısı saat 2 ile 4 arasında zirveye ulaşır ve gecenin ikinci yarısında giderek azalır. Serum melatonin konsantrasyonları gece boyunca 80 ila 120 pg/mL ve gündüz saatlerinde 10-20 pg/mL arasında büyük ölçüde değişmektedir (44). Doğal olarak geceleri pineal glandın bu hormonu salgılamasını artırması 1-2 saat

içinde uykuya neden olur. Ancak elektronik ortamlarla ve yoğun ışıkla temas, bu hormonun salgı miktarını değiştirerek uykunun başlatılmasını ve sürdürülmesini etkileyerek doğal uyku düzeninin bozulmasına ve uyku sorunlarının başlamasına neden olabilir.

Çok sayıda araştırmalardan elde edilen kanıtlar, ekzojen melatoninin uyku bozukluklarının tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir (42,47-49). Melatonin, uykunun homeostatik mekanizması yetersiz olduğunda uykuyu tetikler ve sirkadiyen ritimlerin düzenleyicisi tarafından üretilen uyarılma arzusunu bastırır. Böylece düzeni sirkadiyen ritimlerin uykuya eğilimli fazını yeni istenen bir zamanda oluşmasını sağlayacak şekilde değiştirir. Bu nedenle ekzojen melatonin hipnotik, kronohipnotik veya kronobiyotik bir ilaç olarak görev yapabilir (47).

DEHB'li Çocuk ve Ergenlerde Uyku Bozuklukları için Melatonin Tedavisi

Melatonin hem sağlıklı çocuklarda hem de DEHB gibi nörogelişimsel bozukluklarda uyku bozukluklarının tedavisinde, özellikle insomnia tedavisinde uyku başlangıcı ve sürdürümü için yaygın olarak kullanılır. Melatoninin, DEHB'li çocuk ve ergenlerde uyku bozukluklarının tedavisindeki faydaları, tolere edilebilirliği ve sınırlı yan etki profili çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Birçok çalışmada melatonin tedavisinin DEHB'li çocuklarda uykuya başlama süresini iyileştirdiği, uykuya başlama latansını (yatağa yatma ile uyuma arasındaki süre) azalttığı ve toplam uyku süresini artırdığı bulunmuştur (50-54).

Hoebert ve ark.'ı DEHB ve kronik uykusuzluğu (uykuya dalmada güçlük) olan çocuklarda melatonin tedavisinin, ortalama 3,7 yıl sonrasında, uyku, davranış ve ruhsal durumda sırasıyla %88, %71 ve %61'inde iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (49). Van der Heijden ve ark.'nın DEHB'li, uykusuzluk sorunu olan ve ilaç almayan 105 çocuğu inceledikleri çalışmalarında, 4 hafta boyunca 3 mg/gün veya 6 mg/gün dozunda melatonin takviyesi verilmiştir. Uyku başlangıcının melatonin grubunda 26,9 ± 47,8 dakika arttığı, plasebo grubunda 10,5 ± 37,4 dakika geciktiği, melatonin grubunda toplam uyku süresinin de plasebo grubuna (13,6 ± 50,6 dakika) göre 19,8 ± 61,9 dakika arttığı bulunmuştur. Ancak melatoninin bilişsel işlevler veya problemleri davranışları üzerindeki etkisi olmamıştır (54).

Nörogelişimsel bozukluğu olan çocuklarla yapılan on üç randomize kontrollü çalışmanın yakın tarihli bir sistematik incelemesi ve meta-analizinde, 9 çalışmada (n:541) melatoninin plaseboya göre total uyku süresini önemli ölçüde iyileştirdiği (ortalama fark = 48,26 dakika), 11 çalışmada ise (n = 581), melatonin kullanımıyla uykuya başlama latansının önemli ölçüde iyileştiği

(ortalama fark = -28,97), gece uyanmalarında etkisinin olmadığı ve ciddi bir yan etkisinin görülmediği bildirilmiştir. Ancak, çalışma heterojenliği ve tutarsızlığı nedeniyle kanıtların genel kalitesi sınırlıdır (48).

26 haftalık hızlı salınımlı melatonin kullanıldığı açık etiketli bir klinik çalışmada, hızlı salınan melatonin, nörogelişimsel bozukluğu olan çocuklarda (ASD, DEHB, zihinsel engelliler, motor bozukluklar ve spesifik öğrenme bozukluğu) uykuya başlama latansını kısaltmada etkili olduğu, etkinliğinin ilacın 2. haftası gibi erken bir zamanda ortaya çıktığı ve 26. haftasına kadar sürdüğü, nörogelişimsel bozukluğu olan çocuklar için güvenli ve iyi tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir. Ayrıca melatonin tedavisinin yeterli uyku hijyeni müdahaleleri ile birlikte uygulanması sonucunda, nörogelişimsel bozukluktan kaynaklanan güçlüklerde (örn. uyku sorunları, anormal davranışlar, günlük yaşamda bozulma ve zayıf akademik performans) önemli azalmalar izlenmiştir. Bu durum çocukların belirtilerinde (örn. uyanma, huysuzluk) ve bakıcıların yüklerinde azalma yoluyla hem çocukların hem de bakımverenlerin refahında ve yaşam kalitesinde iyileşmelere yol açmıştır (47).

DEHB tedavisinde kullanılan psikostimulan tedavilere bağlı uyku sorunlarında da melatonin takviyesinin etkili olduğu bildirilmiştir. TjonPian Gi ve ark.'ı metilfenidat tedavisiyle birlikte 3 mg/gün melatonin kullanan DEHB hastalarında melatonin uygulamasından sonra uykuya dalma süresinin 15-64 dakika arasında azaldığını bildirmişlerdir (55). Buna karşılık, Masi ve ark.'nın çalışmasında metilfenidat ile tedavi edilen DEHB hastalarında, melatonin tedavisinden sonra %60,8'inde uykunun düzeldiği, (ortalama dozaj 1,85 ± 0,84 mg/gün), DEHB'li çocuklarda melatoninin cinsiyet, yaş ve eşlik eden hastalıklardan bağımsız olarak etkili ve güvenli bir tedavi olduğu belirlenmiştir (50).

Mohammadi ve ark.'nın randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmasında, metilfenidat alan 7-12 yaş DEHB'li çocuklarda melatoninin (3-6 mg/gün) uyku gecikmesi ve genel uyku bozuklukları üzerinde olumlu etkisinin olduğu, DEHB belirtileri üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (56). Weiss ve ark.'ı psikostimulan kullanan 27 DEHB'li çocukta kombinasyon tedavisinin (30 gün boyunca 5 mg/gün dozunda melatonin ve uyku hijyeni) uyku sorunları üzerinde olumlu etkileri olduğunu, insomnia şikayetinin plasebo kontrol grubuna kıyasla 16 dakika azaldığını bildirmiştir. Kombine uyku hijyeni ve melatonin müdahalesinin etki boyutunun 90 günlük tedaviden sonra 1,7 olduğu, uyku hijyeni veya tek başına melatonin için ise ortalama 0,6 olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, uyku sorununun azalmasının, DEHB semptomları üzerinde kanıtlanabilir bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (57).

Çok yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise, düşük doz melatoninin (1 mg/gün), psikostimulanlarla tedavi gören DEHB'li çocuk ve ergenlerde yeterli tolerabilite profiliyle total uyku süresinde anlamlı artış sağladığı bulunmuştur (53).

Van der Heijden ve ark.'ı (54) ve Mohammadi ve ark.'ı (56) melatonin takviyesinin DEHB'li çocukların davranışları üzerinde yararlı bir etkisi olmadığını bildirirken, Hoebert ve ark.'ı ise davranışlarda bir iyileşme de sağladığını bildirmiştir (49). Bu farklılıklar tedavi süresiyle ilişkili olabilir. Çünkü Hoebert ve ark.'ı, hastaların daha uzun süre (ortalama 3,66 ± 0,12 yıl) gözlemi ni gerçekleştirmiştir.

Nörogelişimsel bozukluğu olan çocuklarda uyku bozukluklarının tedavisi için melatonin yaygın olarak kullanılmasına rağmen, etkili dozaj konusunda ve farklı uyku sorunları kategorilerinde etkinliğe ilişkin kanıtlar eksiktir. Günümüzde pediatrik yaşlarda melatonin dozajına ilişkin özel bir kılavuz bulunmamaktadır. Ancak çocuklarda farklı çalışmalarda 0,5 ila 10 mg/gün arasında bir dozaj aralığı kullanılmıştır. Genellikle yatmadan 30-60 dakika önce 1-3 mg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir. Bununla birlikte, 3 ile 10 mg/gün arasında alınan daha yüksek melatonin dozlarının DEHB'de yararlı etkileri olduğu rapor edilmiştir (52). Melatoninin uygulama zamanlaması önemlidir. Çalışmalarda dozlamamanın zamanlaması yatmadan önce 20 dakika ile 2 saat arasında değişmiştir. Melatoninin kronobiyotik olarak mı (loş ışıkta melatoninin salınımı başlamasından 2-3 saat önce) yoksa uyku başlatıcısı olarak mı (yatmadan 30 dakika önce) uygulandığına bağlı olarak uygulama zamanı değişmektedir. Bruni ve ark.'ı tarafından yayınlanan bir fikir birliği belgesinde (Tablo 2'de belirtilmiştir), uykuyu başlatmak için yatmadan yaklaşık 30 dakika önce 1-5 mg/gün arasındaki dozlar uygulanabileceği, gecikmiş uyku fazı sendromu için istenen uyku zamanından 3-4 saat önce 0,2-0,5 mg/gün arasında uygulanabileceği önerilmiştir. Yaş veya kilo etkili dozla ilişkili değildir ve günde 10 mg/güne kadar doz ayarlamaları mümkündür (39,58).

Melatoninin, 1-10 mg/gün arasında değişen hızlı, sürekli ve uzamış salınımlı olmak üzere, oral tabletler, bu-run içi sprey, şurup, transdermal ve dil altı formülasyonları mevcuttur. Oral uygulamadan sonra melatonin hızla emilir ve 40-60 dakika sonra en yüksek plazma seviyeleri gözlenir. Bu düzeyler 1,5 saate kadar (doza bağlı olarak) devam ettikten sonra düşmeye başlar. Uzatılmış salınımlı melatoninin hızlı salınımlıya göre avantaj sağladığına dair kanıt yoktur. Ancak hızlı salınan melatoninin yarı ömrü kısa olduğundan (40 dakika), uyku başlangıcındaki insomnia için, uzatılmış salınımlı formların ise uykunun sürdürülmesi için (gece uyanmalarında) daha yararlı olduğu düşünülmektedir (39).

Tablo 2. Nörogelişimsel Bozukluğu Olan ve Sağlıklı Çocuklarda İnsomnia için Melatonin Reçetelenmesine İlişkin Öneriler

Kullanım için minimum yaş	Hiçbir çalışma melatoninin uygulanması için minimum yaşı bildirmemiştir. Bebeklerde nöron hasarlarını önlemek amacıyla yüksek dozlarda yan etki görülmeden kullanıldığı için, melatonin uygulamasının 6 aydan sonra oldukça güvenli olabileceği söylenebilir.
Çocuklarda uygulama zamanı	Kronobiyotik olarak kullanılıyorsa melatoninin gerçek uykuya başlama zamanından 3-4 saat önce uygulayın. Uykuyu başlatıcı olarak kullanılıyorsa 30 dakika önce uygulayın.
Dozaj	Kronobiyotik olarak kullanılıyorsa, yatmadan 3-4 saat önce hızlı salınan melatoninin 0,2-0,5 mg/gün gibi düşük bir dozla başlayın; Etki görülünceye kadar her hafta ihtiyaç halinde 0,2-0,5 mg artırın (maksimum 3 mg; ergenler: 5 mg). 1 hafta sonra yanıt alınmazsa: etki görülene kadar dozu her hafta 1 mg artırın. 1 mg etkili olduğunda: daha düşük dozu deneyin Maksimum doz: <40 kg: 3 mg/gün; >40 kg: 5 mg/gün Uyku başlatıcı olarak kullanılıyorsa, uykudan 30 dakika önce veya muayeneden (EEG, Uyarılmış potansiyeller veya MRI) önce 1-3 mg/gün ile başlayın. Özellikle nörogelişimsel bozukluklarda günde 10 mg/güne kadar doz ayarlamaları mümkündür.
Tedavi süresi	Tedavi süresi, nörogelişimsel bozukluklara bağlı olarak hastaya özel olarak ayarlanmalıdır ancak genel olarak 1 aydan az olmamalıdır. Normal bir uyku döngüsü oluştuktan sonra yılda bir kez 1 hafta boyunca (tercihen yaz aylarında) melatonin tedavisini durdurun.

(Bruni ve ark., 2015 'ten uyarlanmıştır).

Kronotip yaşam süresi boyunca değişiklik gösterdiğinden ve uzun süreli tedavi sırasında endojen sirkadiyen ritim değişebileceğinden, melatonin tedavisine belli aralıklarla ara verilmesi, uyku bozuklukları ve ilaç ihtiyacı açısından yeniden değerlendirilmesi önerilmektedir (yılda en az bir kez, örneğin yaz tatillerinde) (42,58).

Genetik olarak belirlenen veya bazı eşzamanlı ilaçların kullanımından kaynaklanan CYP1A2 aktivitesinin azalması, gündüz-gece zaman değişiminin kaybı ve etkinlik kaybıyla birlikte melatonin metabolizmasını yavaşlatabilir (58). Sınırlı çalışmalar, karaciğerde sitokrom P450 enzimi CYP1A2'nin aktivitesinde azalmanın ve ekzojen melatoninin yavaş metabolizasyonunun tedaviye yanıt kaybından neredeyse tamamen sorumlu olduğunu göstermiştir. Melatonin yanıt kaybı olan hastalarda, 3 haftaya kadar melatonin temizlenmesi ve dozun önemli ölçüde azaltılması önerilmiştir (24).

Çocuk ve Ergenlerde Melatoninin Yan Etkileri

Melatonin tedavisi yaygın olarak güvenli ve iyi tolere edilmekte olup literatürde yan etkiler nadiren bildirilmiştir. Yorgunluk, enürezis artışı, sabah uyuşukluğu, göz kızarıklığı, baş ağrısı ve baş dönmesi, mide-bağırsak sorunları (örn. mide bulantısı, gevşek dışkı), mood değişimleri gibi ciddi olmayan yan etkiler ve nadiren

uykuda kabus görme bildirilmiştir (42,52,53,58). Uzun süreli melatonin kullanımının çocuklarda pubertal gelişimde gecikmeye neden olabileceği yönünde endişeler olsa da (59), bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Örneklem büyüklüğünün küçük olduğu ve ergenlik gelişiminin zayıf ölçümlendiği çalışmalar ve az sayıda hayvan çalışmalarından elde edilen sınırlı ve tutarsız bulgular nedeniyle pubertede gecikme ile ilgili kesin bir sonuç bulunmamaktadır (60). Melatoninin ayrıca bazı immün modüle edici özelliklere sahip olduğu bilindiğinden, immün ve lenfoproliferatif bozuklukları olan çocuklarda ve immün baskılayıcı ilaç kullananlarda önerilmemektedir (61).

Melatonin tedavisinin kesilmesinin sıklıkla tekrarlayan uyku bozukluklarıyla ilişkili olduğu ve daha fazla takviyeye ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (49,55). Bir çalışmada ise melatonin hastalarında toleransın uzun süreli kullanım sonucunda da gelişmediği bulunmuştur (62).

Melatonin takviyesi ile ilgili 1 ila 4.6 yıl arası süren uzun süreli çalışmalarda çocuklarda melatonin tedavisinin güvenli olduğu bildirilmiştir (49,62,63). Her ne kadar melatoninin kısa vadede ve bazı uzun süreli çalışmalarda güvenli olduğu düşünülse de uzun vadede güvenliğini araştıran kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır. Melatonin takviyesinin doktor kontrolünde alınması uygundur.

SONUÇ

DEHB'li çocuk ve ergenlerde uyku sorunları sıklıkla eşlik etmektedir. Bu durum çocuğun DEHB belirtileri, bilişsel gelişimi, davranışları, fiziksel ve zihinsel sağlığı üzerinde önemli olumsuz etkilere neden olabildiğinin yanı sıra akran ve aile ilişkilerini de etkileyebilir. Bu nedenle uyku sorununun spesifik tanısının belirlenmesi, erken ve zamanında yönetimi, çocukların uzun vadeli ruhsal sağlık ve işlevselliklerinin optimize edilmesi, günlük işlevsellikteki eksikliklerin giderilmesi ve etkilenen çocuk ve ergenlerin psikiyatrik patolojisinin yetişkinliğe ilerlemesinin durdurulması, hem çocukların hem de ailelerin yaşam kaliteleri ve ruhsal sağlıkları için önem arz etmektedir. Tedavide ilk seçenek olarak uyku hijyeni, ebeveyn eğitimi ve davranışsal müdahaleleri içeren nonfarmakolojik müdahaleler yapılmalı, yeterli olmadığı durumlarda ise farmakolojik müdahaleler önerilmelidir. DEHB ile ilgili uyku problemlerinin farmakolojik tedavisine ilişkin yeterli bilimsel kanıt yoktur. Ancak melatonin tedavisi kısa süreli kullanım için etkili ve güvenli bulunmuştur. Melatoninün bazı uzun süreli çalışmalarda güvenli olduğu düşünülse de uzun vadeli güvenliğini araştıran kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan ederler.

Finansman Beyanı: Bu yazı finanse edilmedi.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Konsept: HA, SCA; Tasarım: HA, SCA; Sonuçların analizi ve yorumlanması: HA, SCA; Literatür taraması: HA, SCA; Yazan: HA, SCA; Eleştirel inceleme: HA, SCA.

KAYNAKLAR

- Salari N, Ghasemi H, Abdoli N, Rahmani A, Shiri MH, Hashemian AH, et al. The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Italian Journal of Pediatrics*. 2023;49(1):48.
- American Psychiatric Association D, Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5: American psychiatric association Washington, DC; 2013.
- Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature reviews Disease primers*. 2015;1(1):1-23.
- Palladino VS, McNeill R, Reif A, Kittel-Schneider S. Genetic risk factors and gene-environment interactions in adult and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatric genetics*. 2019;29(3):63-78.
- Arias-Mera C, Paillama-Raimán D, Lucero-González N, Leiva-Bianchi M, Avello-Sáez D. Relation between sleep disorders and attention deficit disorder with hyperactivity in children and adolescents: A systematic review. *Research in Developmental Disabilities*. 2023;137:104500.
- Gruber R, Wiebe S, Montecalvo L, Brunetti B, Amsel R, Carrier J. Impact of sleep restriction on neurobehavioral functioning of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Sleep*. 2011;34(3):315-323.
- Bond L, McTiernan D, Connaughton M, Heron E, Coogan A, McGrath J. Sleep problems in children and adolescents in an attention deficit hyperactivity disorder service. *Irish Journal of Psychological Medicine*. 2023;1-9.
- Craig SG, Weiss MD, Hudec KL, Gibbins C. The functional impact of sleep disorders in children with ADHD. *Journal of Attention Disorders*. 2020;24(4):499-508.
- Langberg JM, Molitor SJ, Oddo LE, Eadeh H-M, Dvorsky MR, Becker SP. Prevalence, patterns, and predictors of sleep problems and daytime sleepiness in young adolescents with ADHD. *Journal of Attention Disorders*. 2020;24(4):509-523.
- Raman S, Coogan AN. Closing the loop between circadian rhythms, sleep, and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Handbook of behavioral neuroscience: Elsevier*; 2019. p.707-16.
- Martin CA, Papadopoulos N, Rinehart N, Sciberras E. Associations between child sleep problems and maternal mental health in children with ADHD. *Behavioral Sleep Medicine*. 2021;19(1):12-25.
- Sung V, Hiscock H, Sciberras E, Efron D. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: prevalence and the effect on the child and family. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2008;162(4):336-342.
- Wajszilber D, Santiseban JA, Gruber R. Sleep disorders in patients with ADHD: impact and management challenges. *Nature and science of sleep*. 2018;453-480.
- Yürümez E, Kılıç BG. Relationship between sleep problems and quality of life in children with ADHD. *Journal of attention disorders*. 2016;20(1):34-40.
- Becker SP, Cusick CN, Sidol CA, Epstein JN, Tamm L. The impact of comorbid mental health symptoms and sex on sleep functioning in children with ADHD. *European child & adolescent psychiatry*. 2018;27:353-365.
- Lycett K, Mensah FK, Hiscock H, Sciberras E. A prospective study of sleep problems in children with ADHD. *Sleep Medicine*. 2014;15(11):1354-61.
- Cortese S, Faraone SV, Konofal E, Lecendreux M. Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2009;48(9):894-908.
- Eyuboglu M, Eyuboglu D. Behavioural sleep problems in previously untreated children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2018;28(1):19-24.
- Díaz-Román A, Hita-Yáñez E, Buela-Casal G. Sleep characteristics in children with attention deficit hyperactivity disorder: systematic review and meta-analyses. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2016;12(5):747-756.
- Scarpelli S, Gorgoni M, D'Atri A, Reda F, De Gennaro L. Advances in understanding the relationship between sleep and attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of clinical medicine*. 2019;8(10):1737.
- Lecendreux M, Konofal E, Bouvard M, Falissard B, Mouren-Siméoni M-C. Sleep and alertness in children with ADHD. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2000;41(6):803-12.
- Platon MR, Bueno AV, Sierra JE, Kales S. Hypnopolygraphic alterations in attention deficit disorder (ADD) children. *International Journal of Neuroscience*. 1990;53(2-4):87-101.
- Van der Heijden KB, Smits MG, Someren EJV, Boudewijn Gunning W. Idiopathic chronic sleep onset insomnia in attention-deficit/hyperactivity disorder: A circadian rhythm sleep disorder. *Chronobiology international*. 2005;22(3):559-570.
- Ogundele MO, Yemula C. Management of sleep disorders among children and adolescents with neurodevelopmental disorders: A practical guide for clinicians. *World Journal of Clinical Pediatrics*. 2022;11(3):239.

25. Owens J, Gruber R, Brown T, Corkum P, Cortese S, O'Brien L, et al. Future research directions in sleep and ADHD: report of a consensus working group. *Journal of attention disorders*. 2013;17(7):550-564.
26. Weiss MD, Salpekar J. Sleep problems in the child with attention-deficit hyperactivity disorder: defining aetiology and appropriate treatments. *CNS drugs*. 2010;24:811-28.
27. Morash-Conway J, Gendron M, Corkum P. The role of sleep quality and quantity in moderating the effectiveness of medication in the treatment of children with ADHD. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*. 2017;9:31-38.
28. Robb AS, Findling RL, Childress AC, Berry SA, Belden HW, Wigal SB. Efficacy, safety, and tolerability of a novel methylphenidate extended-release oral suspension (MEROS) in ADHD. *Journal of Attention Disorders*. 2017;21(14):1180-1191.
29. Ricketts EJ, Sturm A, McMakin DL, McGuire JF, Tan PZ, Smalberg FB, et al. Changes in sleep problems across attention-deficit/hyperactivity disorder treatment: findings from the multimodal treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2018;28(10):690-8.
30. Chin W-C, Huang Y-S, Chou Y-H, Wang C-H, Chen K-T, Hsu JF, et al. Subjective and objective assessments of sleep problems in children with attention deficit/hyperactivity disorder and the effects of methylphenidate treatment. *biomedical journal*. 2018;41(6):356-63.
31. Faraone SV, Po MD, Komolova M, Cortese S. Sleep-associated adverse events during methylphenidate treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*. 2019;80(3):19675.
32. Yoo JH, Sharma V, Kim J-W, McMakin DL, Hong S-B, Zalesky A, et al. Prediction of sleep side effects following methylphenidate treatment in ADHD youth. *NeuroImage: Clinical*. 2020;26:102030.
33. Mulraney M, Giallo R, Lycett K, Mensah F, Sciberras E. The bidirectional relationship between sleep problems and internalizing and externalizing problems in children with ADHD: a prospective cohort study. *Sleep medicine*. 2016;17:45-51.
34. Blackmer AB, Feinstein JA. Management of sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders: a review. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;36(1):84-98.
35. Arboledas GP, Insuga VS, Luque MJJ, Gomariz CF, Vicario IH, Rosello AL, et al. Insomnia in children and adolescents. A consensus document. *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2017;86(3):165.e1-e11.
36. Ogundele MO, Yemula C, Ayyash HF. Clinical Assessment of Children and Young People with Sleep Problems and Co-Morbid Neurodevelopmental Disorders. 2023.
37. Cortese S, Brown TE, Corkum P, Gruber R, O'Brien LM, Stein M, et al. Assessment and management of sleep problems in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2013;52(8):784-96.
38. Shatkin JP, Pando M. Diagnosis and treatment of common sleep disorders in adolescence. *Adolescent Psychiatry*. 2015;5(3):146-63.
39. Buckley AW, Hirtz D, Oskoui M, Armstrong MJ, Batra A, Bridgemohan C, et al. Practice guideline: Treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2020;94(9):392-404.
40. Bruni O, Angriman M, Calisti F, Comandini A, Esposito G, Cortese S, et al. Practitioner review: treatment of chronic insomnia in children and adolescents with neurodevelopmental disabilities. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2018;59(5):489-508.
41. Tsai M-H, Hsu J-F, Huang Y-S. Sleep problems in children with attention deficit/hyperactivity disorder: current status of knowledge and appropriate management. *Current psychiatry reports*. 2016;18:1-9.
42. Rolling J, Rabot J, Schroder CM. Melatonin Treatment for Pediatric Patients with Insomnia: Is There a Place for It? *Nature and Science of Sleep*. 2022;1927-1944.
43. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, et al. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Current neuropharmacology*. 2017;15(3):434-443.
44. Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans. *Journal of physiology and pharmacology*. 2006;57:19.
45. Comai S, Ochoa-Sanchez R, Gobbi G. Sleep-wake characterization of double MT1/MT2 receptor knockout mice and comparison with MT1 and MT2 receptor knockout mice. *Behavioural brain research*. 2013;243:231-238.
46. Givler D, Givler A, Luther PM, Wenger DM, Ahmadzadeh S, Shekooi S, et al. Chronic Administration of Melatonin: Physiological and Clinical Considerations. *Neurology International*. 2023;15(1):518-533.
47. Yuge K, Nagamitsu S, Ishikawa Y, Hamada I, Takahashi H, Sugioka H, et al. Long-term melatonin treatment for the sleep problems and aberrant behaviors of children with neurodevelopmental disorders. *BMC psychiatry*. 2020;20:1-14.
48. Abdelgadir IS, Gordon MA, Akobeng AK. Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood*. 2018;103(12):1155-1162.
49. Hoebert M, Van Der Heijden KB, Van Geijlswijk IM, Smits MG. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *Journal of pineal research*. 2009;47(1):1-7.
50. Masi G, Fantozzi P, Villafranca A, Tacchi A, Ricci F, Ruglioni L, et al. Effects of melatonin in children with attention-deficit/hyperactivity disorder with sleep disorders after methylphenidate treatment. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2019:663-667.
51. Larsson I, Aili K, Lönn M, Svedberg P, Nygren JM, Ivarsson A, et al. Sleep interventions for children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A systematic literature review. *Sleep Medicine*. 2022.
52. Rzepka-Migut B, Paprocka J. Efficacy and safety of melatonin treatment in children with Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder—a review of the literature. *Brain sciences*. 2020;10(4):219.
53. Checa-Ros A, Muñoz-Hoyos A, Molina-Carballo A, Viejo-Boyano I, Chacín M, Bermúdez V, et al. Low Doses of Melatonin to Improve Sleep in Children with ADHD: An Open-Label Trial. *Children*. 2023;10(7):1121.
54. der Heijden KBV, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(2):233-241.
55. Tjon Pian Gi CV, Broeren JP, Starreveld JS, A Versteegh FG. Melatonin for treatment of sleeping disorders in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary open label study. *European Journal of Pediatrics*. 2003;162:554-555.

56. Mohammadi MR, Mostafavi SA, Keshavarz SA, Eshraghian MR, Hosseinzadeh P, Hosseinzadeh-Attar MJ, et al. Melatonin effects in methylphenidate treated children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double blind clinical trial. *Iranian journal of psychiatry*. 2012;7(2):87.
57. Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2006;45(5):512-519.
58. Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, Biran V, Braam W, Cortese S, et al. Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations. *European journal of paediatric neurology*. 2015;19(2):122-133.
59. Zwart TC, Smits MG, Egberts TC, Rademaker CM, Van Geijlswijk IM, editors. Long-term melatonin therapy for adolescents and young adults with chronic sleep onset insomnia and late melatonin onset: evaluation of sleep quality, chronotype, and lifestyle factors compared to age-related randomly selected population cohorts. *Healthcare*; 2018: MDPI.
60. Bofo A, Greenham S, Alenezi S, Robillard R, Pajer K, Tavakoli P, et al. Could long-term administration of melatonin to prepubertal children affect timing of puberty? A clinician's perspective. *Nature and science of sleep*. 2019:1-10.
61. Pelayo R, Yuen K. Pediatric sleep pharmacology. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*. 2012;21(4):861-883.
62. Carr R, Wasdell MB, Hamilton D, Weiss MD, Freeman RD, Tai J, et al. Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders. *Journal of pineal research*. 2007;43(4):351-9.
63. Van Geijlswijk IM, Mol RH, Egberts TC, Smits MG. Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. *Psychopharmacology*. 2011;216:111-120.