

Kronobiyoloji ve Sirkadiyen Ritim

Editör

Prof. Dr. Pınar GÜZEL ÖZDEMİR



© Copyright 2022

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN 978-625-8155-01-3	Sayfa ve Kapak Tasarımı Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı Kronobiyoloji ve Sirkadiyen Ritim	Yayıncı Sertifika No 47518
Editör Pınar GÜZEL ÖZDEMİR ORCID iD: 0000-0002-2135-2553	Baskı ve Cilt Vadi Matbaacılık
Yayın Koordinatörü Yasin DİLMEN	Bisac Code MED052000
	DOI 10.37609/akya.1596

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturmaya, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraftan tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Kronobiyoloji, biyolojik zamanın çalışmasına göre hastalıkların moleküler ve nöroanatomik düzeyde araştırılmasıyla ilgili bilimdir. Özellikle son yıllarda kronobiyoloji, genel tıp ve psikiyatride önemli bir ilgi alanı haline gelmiştir. Kronobiyoloji üzerine farklı disiplinlerde çok sayıda araştırmalar yapılmış olup bunlara sürekli yenileri eklenmekte böylece kronobiyoloji alanında multidisiplinler bir uzlaşımın oluşumuna uygun bir zemin oluşmaktadır.

Biyolojik ritim çalışmalarının kökeni, 1700 yıllarında bir bitkinin günlük yaprak hareketlerini açıklayan çalışmalarına kadar uzanmaktadır. İbn-i Sina ise 1000 yıl öncesine dayanan gözlemlerine göre bedeni ve ruhi pek çok hastalığı değerlendirmiş olup, zamanında ve dengeli beslenmenin önemini belirtmekle birlikte aşırı uyku veya uyku dengesizliğinin vücudun ihtiyacı olan dinlenme ve sindirimi için önemli olduğuna vurgu yaparak aslında kronobiyolojinin de temeline önemli katkılar sağlamıştır. Giderek artan biyolojik ritim çalışmaları, hastalıkların tanısı ve tedavisi açısından tıp alanına katkıda bulunmuştur. En iyi anlaşılmış ve en yaygın biçimde çalışılmış biyolojik ritim ise yaklaşık 1 günlük süreyi ifade eden *circadian* (Latince : circa , yaklaşık; dies, gün) ritimlerdir. Organizmaların fizyolojik ve davranışsal işlevleri sirkadiyen kontrol altındadır. Sirkadiyen ritimlerde meydana gelen herhangi bir bozulma biyolojik ve zihinsel süreçleri etkileyebilir. Araştırmacılar ve klinisyenler için şimdiki zorluk, sirkadiyen sistemin zamansal organizasyonundaki bozulmaların yalnızca nedenini değil, insan sağlığı ve hastalıkları üzerindeki sonuçlarını da belirlemektir. Dolayısıyla, bu tür bozulmalar bedensel veya ruhsal bozuklukların gelişmesine yol açabilir.

Sirkadiyen temelli bilim araştırmaları, sağlıklı insanların kronobiyolojik araştırmaları ve kronoterapötik araştırmalar oldukça karmaşık ve bol olsa da, klinik araştırmaların görece bir eksikliği vardır. '*Kronobiyoloji ve Sirkadiyen Ritim*' adlı kitabımız, çok sayıda ilgili disiplinden yetkin kişileri dahil ederek bu boşluğu kapatmaya çalışmaktadır. Kitaplıklarda yerini aldığı anda, bu kitabın kronobiyoloji alanında çalışan klinisyenler için bir referans olacağını ve çeşitli bilimsel, tıbbi ve eğitim disiplinleri arasında karşılıklı bilgi alışverişini teşvik ederek klinik araştırmalara kılavuzluk ve kaynaklık yapacağına ve yeni araştırmalar için itici bir güç olarak hizmet edebileceğine inanıyoruz.



“*Kronobioloji ve Sirkadiyen Ritim*” kitabının hazırlık süreci yaklaşık olarak 7 ay sürmüş olup, birçok değerli öğretim üyesinin, uzmanın ve araştırma görevlisi meslektaşlarımızın katkıları ile hazırlanmıştır. Bu kitap sayesinde kronobioloji ve sirkadiyen ritim konularını ayrıntılı biçimde meslektaşlarımıza ve ilgilienlere ilettiğimizi düşünüyoruz. Kronobiyoloji alanında çalışmalarıyla bana öncülük eden kıymetli Hocalarıma, kitabın hazırlanma sürecinde ve emeklerini ve vakitlerini ayıran değerli yazar meslektaşlarıma tüm içten duygularıyla teşekkür ederim. Kitabın basılmasında destek olan Sayın Yasin DİLMEN’e, İlhan ER’e ve Akademisyen Yayınevine, son olarak da, her zaman yanımda hissettiğim aileme, umut tanelerime çok teşekkürler.

Editör

Prof. Dr. Pınar GÜZEL ÖZDEMİR

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1	Kronobioloji Tanımı ve Biyolojik Ritimler.....	1
	<i>Onur YILMAZ</i>	
BÖLÜM 2	Sirkadiyen Sistem ve Biyolojik Ritmin Bireysel Farklılıkları	11
	<i>Aybüke AYDIN</i>	
BÖLÜM 3	Kronobiolojide Kullanılan Psikometrik Ölçekler ve Objektif Parametreler	25
	<i>Mesut IŞIK</i>	
BÖLÜM 4	Sirkadiyen Ritim Düzenleyiciler, Işık ve Göz Hastalıkları	37
	<i>Erbil SEVEN</i> <i>Serek TEKİN</i>	
BÖLÜM 5	Sirkadiyen Ritim Uyku Uyanıklık Bozuklukları	55
	<i>Tuba ÜLKEVAN</i>	
BÖLÜM 6	Vardiyalı Sistemde Çalışmanın Bedensel, Ruhsal ve Sosyal Etkileri	77
	<i>Pınar GÜZEL ÖZDEMİR</i> <i>Yavuz Selim ATAN</i>	
BÖLÜM 7	Körlük, Sirkadiyen Ritim Uyku Bozukluğu ve Terapötik Yaklaşımlar	95
	<i>Merve SUBAŞI</i> <i>Muhammed BATUR</i>	
BÖLÜM 8	Sosyal Jetlag	105
	<i>Sakine AKTAŞ</i>	
BÖLÜM 9	Kronobioloji ve Ruhsal Hastalıklar.....	115
	<i>Ezgi ÇANKAYA</i> <i>Mahmut BULUT</i>	





BÖLÜM 10	Davranışsal Bağımlılıklar ve Sirkadiyen Tercihler.....	131
	<i>Şuheda TAPAN ÇELİKKALELİ</i>	
	<i>Pınar GÜZEL ÖZDEMİR</i>	
BÖLÜM 11	Hormonların Sirkadiyen Ritmi	143
	<i>Saliha YILDIZ</i>	
BÖLÜM 12	Kronobiyojoloji ve Obezite	155
	<i>Remzi KIZILTAN</i>	
BÖLÜM 13	Endokrin Sistem Hastalıkları ve Kronobiyojoloji.....	165
	<i>Mehmet ERDEM</i>	
	<i>Murat ALAY</i>	
BÖLÜM 14	Sirkadiyen Ritimlerin Spor Performansı Üzerindeki Etkisi	173
	<i>Volkan ŞAH</i>	
BÖLÜM 15	Ağrının Sirkadiyen Kontrolü.....	185
	<i>Havva SAYHAN KAPLAN</i>	
	<i>Mehmet Emin KESKİN</i>	
BÖLÜM 16	Sirkadiyen Ritim ve Romatolojik Hastalıklar.....	195
	<i>Murat TOPRAK</i>	
BÖLÜM 17	Solunum Sistemi Hastalıklarına Sirkadiyen Saat Açısından Bakış	205
	<i>Hanifi YILDIZ</i>	
BÖLÜM 18	Kronobiyojoloji, Uyku ve Kardiyovasküler Sistem	217
	<i>Nesim ALADAĞ</i>	
BÖLÜM 19	Nörolojik Hastalıklar ve Sirkadiyen Ritim	229
	<i>Aysel MİLANLIOĞLU</i>	
BÖLÜM 20	Sirkadiyen Ritim, İmmünite ve Enfeksiyon Hastalıkları	241
	<i>Mehmet ÇELİK</i>	



BÖLÜM 21	Kronobioloji ve Kanser.....	259
	<i>Mehmet Naci ALDEMİR</i>	
	<i>Hüseyin ŞAKI</i>	
BÖLÜM 22	Sirkadiyen Ritim ve Anestezi	267
	<i>Hacı Yusuf GÜNEŞ</i>	
BÖLÜM 23	Kronik Kritik Hastalıkta Sirkadiyen Ritim.....	281
	<i>Havva SAYHAN KAPLAN</i>	
	<i>Hilmi YETKİN</i>	
BÖLÜM 24	Cerrahi Sonrası Sirkadiyen Bozukluklar	289
	<i>Osman TOKTAS</i>	
BÖLÜM 25	Adli Tıp ve Adli Bilimlerde Kronobioloji.....	295
	<i>Erhan KARTAL</i>	
BÖLÜM 26	İlaçlar ve Kronobioloji.....	305
	<i>Gökhan OTO</i>	
	<i>Rezzan TEMELLİ GÖÇEROĞLU</i>	
BÖLÜM 27	Kronoterapi ve Kronoteröpatikler	325
	<i>Ülker ATILAN FEDAİ</i>	
BÖLÜM 28	COVID-19 ve Sirkadiyen Ritim	341
	<i>Şaban İNCECİK</i>	
	<i>Ali İrfan BARAN</i>	
BÖLÜM 29	Çocuklarda Sirkadiyen Ritmin Mekanizması ve Önemi	353
	<i>Serap KARAMAN</i>	
BÖLÜM 30	Yaşlanma ve Sirkadiyen Ritim.....	361
	<i>Elif EKER</i>	

YAZARLAR

Prof. Dr. Mahmut BULUT

Diçle Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD

 0000-0002-6008-378X

Prof. Dr. Pınar GÜZEL ÖZDEMİR

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri AD

 0000-0002-2135-2553

Prof. Dr. Aysel MİLANLIOĞLU

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji AD

 0000-0003-2298-9596

Prof. Dr. Gökhan OTO

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji AD

 0000-0001-7310-7800

Doç. Dr. Nesim ALADAĞ

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Kardiyoloji Kliniği

 0000-0003-2346-1152

Doç. Dr. Murat ALAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç
Hastalıkları AD

 0000-0002-5318-9981

Doç. Dr. Muhammed BATUR

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD

 0000-0003-3748-4646

Doç. Dr. Serap KARAMAN

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatri AD

 0000-0002-9143-6883

Doç. Dr. Remzi KIZILTAN

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi AD

 0000-0001-7235-3794

Doç. Dr. Havva SAYHAN KAPLAN

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

 0000-0001-7682-2666

Doç. Dr. Erbil SEVEN

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD

 0000-0001-5629-291X

Doç. Dr. Serek TEKİN

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD

 0000-0002-6660-8313

Doç. Dr. Osman TOKTAS

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi AD

 0000-0003-1277-1358

Doç. Dr. Murat TOPRAK

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
FTR AD

 0000-0002-6490-4645

Doç. Dr. Hanifi YILDIZ

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları AD

 0000-0003-0735-5034

Doç. Dr. Saliha YILDIZ

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

 0000-0001-5607-7259



Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Naci ALDEMİR
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç
Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji BD
ID 0000-0002-7931-9078

Dr. Öğr. Üyesi Ülker ATILAN FEDAI
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı
ve Hastalıkları AD
ID 0000-0001-5428-3868

Dr. Öğr. Üyesi Ali İrfan BARAN
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD
ID 0000-0003-3341-9898

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ÇELİK
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları AD
ID 0000-0002-0583-929X

Dr. Öğr. Üyesi Elif EKER
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dahiliye AD
ID 0000-0001-7923-9345

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ERDEM
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç
Hastalıkları AD
ID 0000-0001-5439-9473

Dr. Öğr. Üyesi Hacı Yusuf GÜNEŞ
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD
ID 0000-0003-3594-0345

Dr. Öğr. Üyesi Mesut IŞIK
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD
ID 0000-0003-1707-7402

Dr. Öğr. Üyesi Şaban İNCECİK
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD
ID 0000-0002-9755-5445

Dr. Öğr. Üyesi Erhan KARTAL
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli
Tıp AD
ID 0000-0003-2459-7756

Dr. Öğr. Üyesi Volkan ŞAH
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Spor Hekimliği AD
ID 0000-0002-2853-2266

Dr. Öğr. Üyesi Tuba ÜLKEVAN
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD
ID 0000-0003-2907-5017

Uzm. Dr. Sakine AKTAŞ
SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Psikiyatri Kliniği
ID 0000-0002-9488-3590

Uzm. Dr. Aybüke AYDIN
Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Psikiyatri AD
ID 0000-0003-1780-0162

Uzm. Dr. Mehmet Emin KESKİN
SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
ID 0000-0003-1915-175X

Uzm. Dr. Şuheda TAPAN ÇELİKKALELİ
SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh
Sağlığı ve Hastalıkları
ID 0000-0002-3809-4685

Uzm. Dr. Hilmi YETKİN
SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
ID 0000-0001-7928-6686

Uzm. Dr. Onur YILMAZ
Bolu İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
ID 0000-0001-6087-5587



**Arş. Gör. Dr. Yavuz Selim ATAN**

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri AD

 0000-0003-0995-5287

Arş. Gör. Dr. Hüseyin ŞAKI

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç
Hastalıkları AD

 0000-0001-5635-8368

Arş. Gör. Dr. Ezgi ÇANKAYA

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri AD

 0000-0002-2221-2894

Arş. Gör. Dr. Rezzan TEMELLİ GÖÇEROĞLU

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji AD

 0000-0002-1139-942X

Arş. Gör. Dr. Merve SUBAŞI

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD

 0000-0002-0473-5261



BÖLÜM 1

KRONOBİYOLOJİ TANIMI VE BİYOLOJİK RİTİMLER

Onur YILMAZ¹

KRONOBİYOLOJİYE GİRİŞ

Dünya üzerindeki organizmalar, maruz kaldıkları günlük ve mevsimlik ışık, sıcaklık, nem dalgalanmalarına uyum sağlamaya yönelik endojen biyolojik saatler geliştirmiştir. İnsan doğasının da zamansal bileşenleri vardır ve birçok fizyolojik ve psikolojik işlev biyolojik zamanla iç içe geçmiş durumdadır. Kronobiyoloji, bu biyolojik zamanın moleküler, biyokimyasal ve nöroanatomik düzeyden klinik görünümüne kadar keşfedilmesi bilimidir (1).

Kronobiyolojide modern araştırmanın başlangıcından bugüne kadar tanımlayıcı olarak belli bir deney bilinmemekle birlikte, 1950'lerde Colin Pittendrigh'in meyve sineklerinde, Franz Halberg'in farelerde ve Jürgen Aschoff'un insanlarda sirkadiyen ritim üzerine yürüttüğü çalışmalar temel sayılabilir. Aschoff, geliştirdiği "zeitgeber" gibi kavramsal terimlerle; Halberg "sirkadiyen" terimini alana kazandırmasıyla kronobiyoloji tarihinde önemli yere sahiptir (2). Bununla birlikte biyolojik ritim çalışmalarının kökeni, 1729 yılında heliotrop bitkisinin günlük yaprak hareketlerinin karanlıkta da gözlemlendiğini açıklayan Jean-Jacques d'Ortous de Mairan'ın çalışmalarına kadar uzanmaktadır. Ruhsal bozukluklar ve biyolojik ritimler arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmalar ise 17. yüzyılda melankoli belirtilerinin uyku-uyanıklık döngüsü ile ilişkisini gözlemleyen Geiger ve 18. yüzyılda mevsimsel özellikli depresyon benzeri bir tablo tarifleyen Medicus'un çalışmalarıdır (3,4).

¹ Uzm. Dr., Bolu İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, onuraliyz@gmail.com



gelmiştir. Şimdilerde ise ışığın, mevsimsel olmayan depresyon, uyku-uyanıklık döngüsü bozuklukları ve birçok nöropsikiyatrik bozuklukta iyileştirici etkisinin olduğu gösterilmiştir (9,27). Kronoterapi müdahalelerinin; psikotrop ilaçlarla benzer biyolojik etki mekanizmasına sahip olması, hızlı etkinlik göstermesi, yan etki profilinin güvenli olması, maliyetinin düşük olması ve diğer tedavi yöntemleriyle birlikte kullanılabilmesi nedeniyle tedavide önemli bir yere sahip olduğu vurgulanmaktadır (31).

SONUÇ

Biyolojik ritimler, uyku-uyanıklık tercihinden vücut ısısına; hormon salınımından bilişsel ve fiziksel performansa kadar neredeyse tüm fizyolojik işlevlerin merkezinde yer alır ve bu ritimlerdeki olası bozulmaların beden ve ruh sağlığı üzerinde önemli olumsuz sonuçları vardır.

Kronobioloji alanında yapılan çalışmalar, son yıllarda tıbbın gelişimine önemli katkılarda bulunmuştur. Sirkadiyen saat genlerinin bulunması, biyolojik ritimlerin moleküler ve hücresel temellerinin tanınması, biyolojik saatlerin neredeyse tüm dokularda önemli fizyolojik etkilerinin bulunduğu anlaşılması gibi bilimsel keşifler, organizmanın yaşamsal işlevlerini iç ve dış dünyayla uyumlu olarak nasıl düzenlediğinin anlaşılmasında önemli adımlar olmuştur. Biyolojik ritimlerin birçok bedensel hastalık ve ruhsal bozuklukla ilişkili olduğunun açığa çıkması ve son olarak önleyici ve tedavi edici amaçlarla tasarlanan kronoterapötik yöntemlerin geliştirilmeye başlanması gelecek adına ümit vericidir.

KAYNAKLAR

1. Jha N, Bapat S. Chronobiology and chronotherapeutics. *Kathmandu University Medical Journal*. 2004; Vol. 2, No. 4, Issue 8: 384-388.
2. Chandrashekar MK. Biological rhythms research: A personal account. *J Biosci*. 1998; 23: 545-555.
3. Vitaterna MH, Takahashi JS, Turek FW. Overview of circadian rhythms. *Alcohol Res Health*. 2001;25(2):85-93.
4. Lemmer, B. Discoveries Of Rhythms In Human Biological Functions: A Historical Review. *Chronobiology International*. 2009; 26(6):1019-1068.
5. Lee HJ. Chronobiology, the Future of Medicine. *Chronobiol Med* 2019;1(1):1-2.
6. Kuhlman SJ, Craig LM, Duffy JF. Introduction to Chronobiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(9):a033613.
7. Selvi Y, Beşiroglu L, Aydın A. Kronobioloji ve Duygudurum Bozuklukları. *Psiki-*



- yatriide Güncel Yaklaşımlar*. 2011; 3(3):368-386.
8. Refinetti, R. Integration of Biological Clocks and Rhythms. *Compr Physiol*. 2012; 2:1213-1239.
 9. Miller MA, Roecklein KA, Provencio I.(Çev. Guzel Ozdemir P). *Kronobiyoloji. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook Of Psychiatry*. (Ali Bozkurt, Ercan Dalbudak Çev. Ed.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2022.
 10. Otsuka K, Cornélissen G, Halberg F. Circadian rhythms and clinical chronobiology. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2000; 55: s7-s18.
 11. Blessing W, Ootsuka Y. Timing of activities of daily life is jaggy: How episodic ultradian changes in body and brain temperature are integrated into this process. *Temperature*. 2016; 3(3):371-383.
 12. Rutovskaya MV, Kosyreva AM, Diatropov ME. Ultradian and Infradian Rhythms in the Dynamic of Testosterone Concentration in the Serum of the White-Breasted Hedgehog *Erinaceus roumanicus*. *Scientific Reports*. 2020;10(1):6334.
 13. Słomko J, Zalewski P. The circadian rhythm of core body temperature (Part I): The use of modern telemetry systems to monitor core body temperature variability. *Polish Hyperbaric Research*. 2016;55(2).
 14. Baver SB, Pickard GE, Sollars PJ, Pickard GE. Two types of melanopsin retinal ganglion cell differentially innervate the hypothalamic suprachiasmatic nucleus and the olivary pretectal nucleus. *European Journal of Neuroscience*. 2008; 27:1763-70.
 15. Coogan AN. Chronobiology and Chronotherapy of Affective Disorders. *Journal of Cognitive & Behavioral Psychotherapies*. 2013; 13 (1a): 239-254.
 16. Grandin LD, Alloy LB, Abramson LY. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: Review and evaluation. *Clin Psychol Rev*. 2006; 26:679-694.
 17. Montaruli A, Castelli L, Mulè A, Scurati R, Esposito F, Galasso L, Roveda E. Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health. *Biomolecules*. 2021;11(4):487.
 18. Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Di Milia L, Natale V, Randler C. Circadian Typology: A Comprehensive Review. *Chronobiol. Int*. 2012; 29: 1153-1175.
 19. Fares S, Hermens DF, Naismith SL, White D, Hickie IB, Robillard R. Clinical correlates of chronotypes in young persons with mental disorders. *Chronobiol Int*. 2015;32:1183e9.
 20. Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol*. 2010; 72: 517-49.
 21. Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A Clockwork Web: Circadian Timing in Brain and Periphery, in Health and Disease. *Nat. Rev. Neurosci*. 2003; 4: 649-661.
 22. Axelrod S, Saez L, Young MW. Studying circadian rhythm and sleep using genetic screens in *Drosophila*. *Methods Enzymol*. 2015;551:3-27.
 23. Taillard J, Sagaspe P, Philip P, Bioulac S. Sleep timing, chronotype and social jetlag: Impact on cognitive abilities and psychiatric disorders. *Biochemical Pharmacology*. 2021;191:114438.



24. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, Fougrou C. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr Neuropharmacol*. 2017; 15:434–443.
25. Wyse CA, Celis Morales CA, Graham N, Fan Y, Ward J, Curtis AM, et al. Adverse metabolic and mental health outcomes associated with shiftwork in a population-based study of 277,168 workers in UK biobank. *Ann Med*. 2017;49:411-420.
26. Wilking M, Ndiaye M, Mukhtar H, Ahmad N. Circadian rhythm connections to oxidative stress: implications for human health. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19:192-208.
27. Wirz-Justice A. Chronobiology comes of age. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;136(6):531-533.
28. Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Gaddameedhi S, Selby CP, Ye R, Chiou YY, Kemp MG, Hu J, Lee JH, Ozturk N. Circadian clock, cancer, and chemotherapy. *Biochemistry*. 2015; 54:110-123.
29. Ballesta A, Innominato PF, Dallmann R, Rand DA, Lévi FA. Systems Chronotherapeutics. *Pharmacological Review*. 2017; 69(2):161–199.
30. Pugliese P, Garufi C, Perrone M, Aschelter AM, Zappalà A, Terzoli E. Quality of life and chronotherapy. *Chronobiol Int*. 2002;19(1):299-312.
31. Gıca Ş, Selvi Y. Şizofreni ve Bipolar Bozukluğun Tedavisinde Uyku Alanında Müdahaleler. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2021;58:(Ek 1): 53–60.



BÖLÜM 2

SİRKADİYEN SİSTEM VE BİYOLOJİK RİTMİN BİREYSEL FARKLILIKLARI

Aybüke AYDIN¹

GİRİŞ

Memelilerden prokaryotlara kadar neredeyse tüm canlıların, dünyanın 24 saatlik döngüsüne uyarlanmış bir iç saati mevcuttur (1). Sirkadiyen ritimler, çeşitli fizyolojik süreçlerde yaklaşık 1 günlük bir süre ile kendi kendine devam eden dalgalanmaları ifade eder (2). (Latince circa = yaklaşık; dies = gün) Bu iç sirkadiyen saat, güneşin ne zaman doğup batacağı da dahil olmak üzere vücudun dış ortama uyum sağlamasına ve uyumak, uyanmak, yemek yemek ve aktif olmak için en iyi zamanları tahmin etmesine olanak sağlamaktadır. Hipotalamusta bulunan suprakiazmatik çekirdek (SCN), sirkadiyen ritim merkezidir (3). SCN, vücuttaki bu ritimlerin hücresel seviyeye kadar koordine edilmesine yardımcı olur. Karaciğer, adrenal bezler ve epifiz bezi dahil olmak üzere birçok dokuya uyarılar gönderir (4).

İnsanlarda en belirgin sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık döngüsüdür. SCN, hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) aksı ve epifiz bezinden melatonin salgılanması dahil uykuyu modüle eden çoklu nörotransmitter sistemleri doğrudan düzenler (2). İnsanlarda davranışsal ve hüneral ritimleri yönlendiren merkezi sirkadiyen saat, hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğinde (SCN) bulunur; bu, ortamdaki aydınlık-karanlık uyarınları doğrudan retinadan alır ve bunları uyku zamanlama tercihleriyle ilişkilendirir. Sirkadiyen osilatörler, merkezi sinir sistemindeki hücrelerde ve diğer vücut hünerlerinin çoğunda bulunabilir. Bu çevresel saatler,

¹ Uzm. Dr., Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri AD, aybukeaydin@gmail.com



Kronotip ve Kişilik İlişkisi

Sabahçıl tiplerinin daha özenli, uyumlu ve başarı odaklı olduğu öne sürülmüştür. Buna karşılık, akşamcıl tiplerinin daha dışa dönük oldukları, nevrotik kişilik özellikleri sergiledikleri, kişilik bozuklukları ve yeme bozukluklarına daha yatkın oldukları belirtilmiştir (74,75).

Mizaç ve Karakter Envanterinin kullanıldığı çalışmalarda; akşamcılarda yenilik arayışı puanlarının yüksek olduğu, zarardan kaçınma puanlarının ise düşük olduğu saptanmıştır. Ödül bağımlılığı puanlarında ise kronotipler arasında farklılık saptanmamıştır. Sebat etme puanlarının sabahçılarda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Karakter alt ölçeklerinde ise; akşamcılarda kendini yönetme ve iş birliği yapma puanları daha düşük iken, kendini aşma puanları daha yüksek saptanmıştır (76,77).

SONUÇ

Sirkadiyen ritim, insan fizyolojisinin düzenlenmesinde kapsayıcı bir rol oynamaktadır. Bu alandaki literatür arttıkça, birçok hastalığın ortaya çıkışında sirkadiyen ritmin önemi ortaya çıkmaktadır. İnsanda kronotip olarak tanımlanan sirkadiyen ritmin tercihleri; yaş, cinsiyet gibi biyolojik faktörlerden etkilendiği gibi, çeşitli çevresel faktörlerin de etkisi altındadır. Kronotip, kişinin tutumunu, yaşam tarzını, bilişsel işlevlerini, atletik performansını ve kişilik özelliklerini de etkileyebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*. 1999;284(5423):2177–81.
2. Collop NA, Salas RE, Delayo M, et al. Normal sleep and circadian processes. *Crit Care Clin*. 2008;24(3):449–60.
3. Stephan FK, Zucker I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1972;69(6):1583–6.
4. Kalsbeek A, Palm IF, la Fleur SE, et al. SCN outputs and the hypothalamic balance of life. *J Biol Rhythms*. 2006;21(6):458–69.
5. Nováková M, Sládek M, Sumová A. Human chronotype is determined in bodily cells under real-life conditions. *Chronobiol Int*. 2013;30(4):607–17.
6. Zerón-Ruggerio MF, Díez-Noguera A, Izquierdo-Pulido M, et al. Higher eating frequency is associated with lower adiposity and robust circadian rhythms: a cross-



- tional study. *Am J Clin Nutr.* 2020;113(1):17–27.
7. Sack RL, Auckley D, Auger RR, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep.* 2007;30(11):1484–501.
 8. Patke A, Murphy PJ, Onat OE, et al. Mutation of the Human Circadian Clock Gene CRY1 in Familial Delayed Sleep Phase Disorder. *Cell.* 2017;169(2):203–215.e13.
 9. Hirano A, Shi G, Jones CR, et al. A Cryptochrome 2 mutation yields advanced sleep phase in humans. *Elife.* 2016;5(AUGUST).
 10. Kettner NM, Voicu H, Finegold MJ, et al. Circadian Homeostasis of Liver Metabolism Suppresses Hepatocarcinogenesis. *Cancer Cell.* 2016;30(6):909–24.
 11. Papagiannakopoulos T, Bauer MR, Davidson SM, et al. Circadian Rhythm Disruption Promotes Lung Tumorigenesis. *Cell Metab.* 2016;24(2):324–31.
 12. Kiessling S, Dubeau-Larameé G, Ohm H, et al. The circadian clock in immune cells controls the magnitude of Leishmania parasite infection. *Sci Rep.*;7(1).
 13. Edgar RS, Stangherlin A, Nagy AD, et al. Cell autonomous regulation of herpes and influenza virus infection by the circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(36):10085–90.
 14. Guan D, Xiong Y, Borck PC, et al. Diet-Induced Circadian Enhancer Remodeling Synchronizes Opposing Hepatic Lipid Metabolic Processes. *Cell.* 2018;174(4):831–842.e12.
 15. Holth JK, Fritschi SK, Wang C, et al. The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. *Science.* 2019;363(6429):80–884.
 16. Zwihaft Z, Aviram R, Shalev M, et al. Circadian Clock Control by Polyamine Levels through a Mechanism that Declines with Age. *Cell Metab.* 2015;22(5):874–85.
 17. Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, et al. Circadian typology: a comprehensive review. *Chronobiol Int.* 2012;29(9):1153–75.
 18. Taillard J, Philip P, Chastang JF, et al. Validation of Horne and Ostberg morningness-eveningness questionnaire in a middle-aged population of French workers. *J Biol Rhythms.* 2004;19(1):76–86.
 19. Zajenkowski M, Jankowski KS, Stolarski M. Why do evening people consider themselves more intelligent than morning individuals? The role of big five, narcissism, and objective cognitive ability. *Chronobiol Int.* 2019;36(12):1741–51.
 20. Hill DW, Chtourou H. The effect of time of day and chronotype on the relationships between mood state and performance in a Wingate test. *Chronobiol Int.* 2020;37(11):1599–610.
 21. Adan A, Natale V. Gender differences in morningness-eveningness preference. *Chronobiol Int.* 2002;19(4):709–20.
 22. Didikoglu A, Maharani A, Payton A, et al. Longitudinal change of sleep timing: association between chronotype and longevity in older adults. *Chronobiol Int.* 2019;36(9):1285–300.
 23. Duffy JE, Cain SW, Chang AM, et al. Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108 Suppl 3(Suppl 3):15602–8.



24. Lee JH, Kim SJ, Lee SY, et al. Reliability and validity of the Korean version of Morningness-Eveningness Questionnaire in adults aged 20-39 years. *Chronobiol Int.* 2014;31(4):479-86.
25. Roenneberg T, Kuehnle T, Pramstaller PP, et al. A marker for the end of adolescence. *Curr Biol.* 2004;14(24).
26. Carskadon MA, Vieira C, Acebo C. Association between puberty and delayed phase preference. *Sleep.* 1993;16(3):258-62.
27. Randler C. Age and gender differences in morningness-eveningness during adolescence. *J Genet Psychol.* 2011;172(3):302-8.
28. Hagenauer MH, Perryman JI, Lee TM, et al. Adolescent changes in the homeostatic and circadian regulation of sleep. *Dev Neurosci.* 2009;31(4):276-84.
29. Randler C, Bilger S, Díaz-Morales JF. Associations among sleep, chronotype, parental monitoring, and pubertal development among German adolescents. *J Psychol.* 2009;143(5):509-20.
30. Mongrain V, Paquet J, Dumont M. Contribution of the photoperiod at birth to the association between season of birth and diurnal preference. *Neurosci Lett.* 2006;406(1-2):113-6.
31. Adan A, Natale V, Caci H. (2008). Cognitive strategies and circadian typology. In Léglise AL (Ed.). *Progress in circadian rhythms research. Nova Biomedical Books. New York, NY: Nova Science Publishers, Inc., pp. 141-161.*
32. Borisenkov MF, Kosova AL, Kasyanova ON. Impact of perinatal photoperiod on the chronotype of 11- to 18-year-olds in northern European Russia. *Chronobiol Int.* 2012;29(3):305-10.
33. Natale V, di Milia L. Season of birth and morningness: comparison between the northern and southern hemispheres. *Chronobiol Int.* 2011;28(8):727-30.
34. Kivelä L, Papadopoulos MR, Antypa N. Chronotype and Psychiatric Disorders. *Curr Sleep Med Rep.* 2018;4(2):94-103.
35. Merikanto I, Kronholm E, Peltonen M, et al. Relation of chronotype to sleep complaints in the general Finnish population. *Chronobiol Int.* 2012;29(3):311-7.
36. Silva VM, de Macedo Magalhaes JE, Duarte LL. Quality of sleep and anxiety are related to circadian preference in university students. *PLoS One.* 2020;15(9).
37. Vitale JA, Roveda E, Montaruli A, et al. Chronotype influences activity circadian rhythm and sleep: differences in sleep quality between weekdays and weekend. *Chronobiol Int.* 2015;32(3):405-15.
38. Mongrain V, Carrier J, Dumont M. Circadian and homeostatic sleep regulation in morningness-eveningness. *J Sleep Res.* 2006;15(2):162-6.
39. Mongrain V, Carrier J, Dumont M. Difference in sleep regulation between morning and evening circadian types as indexed by antero-posterior analyses of the sleep EEG. *Eur J Neurosci.* 2006;23(2):497-504.
40. Waterhouse J, Reilly T, Atkinson G, et al. Jet lag: trends and coping strategies. *Lancet.* 2007;369(9567):1117-29.
41. Raman S, Coogan AN. A Cross-Sectional Study of the Associations between Chronotype, Social Jetlag and Subjective Sleep Quality in Healthy Adults. *Clocks Sleep.* 2019;2(1):1-6.



42. Duffy JF, Dijk DJ, Hall EF, et al. Relationship Of Endogenous Circadian Melatonin And Temperature Rhythms To Self-Reported Preference For Morning Or Evening Activity In Young And Older People. *J Investig Med*. 1999;47(3):141.
43. Baehr EK, Revelle W, Eastman CI. Individual differences in the phase and amplitude of the human circadian temperature rhythm: with an emphasis on morningness-eveningness. *J Sleep Res*. 2000;9(2):117–27.
44. Mongrain V, Lavoie S, Selmaoui B, et al. Phase relationships between sleep-wake cycle and underlying circadian rhythms in Morningness-Eveningness. *J Biol Rhythms*. 2004;19(3):248–57.
45. Bailey SL, Heitkemper MM. Morningness-eveningness and early-morning salivary cortisol levels. *Biol Psychol*. 1991;32(2–3):181–92.
46. Bailey SL, Heitkemper MM. Circadian rhythmicity of cortisol and body temperature: morningness-eveningness effects. *Chronobiol Int*. 2001;18(2):249–61.
47. Mongrain V, Lavoie S, Selmaoui B, et al. Phase relationships between sleep-wake cycle and underlying circadian rhythms in Morningness-Eveningness. *J Biol Rhythms*. 2004;19(3):248–57.
48. Benloucif S, Guico MJ, Reid KJ, et al. Stability of melatonin and temperature as circadian phase markers and their relation to sleep times in humans. *J Biol Rhythms*. 2005;20(2):178–88.
49. Atkinson G, Drust B, Reilly T, et al. The relevance of melatonin to sports medicine and science. *Sports Med*. 2003;33(11):809–31.
50. Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans. *N Engl J Med*. 1997;336(3):19–39.
51. Montaruli A, Castelli L, Mulè A, et al. Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health. *Biomolecules*. 2021;11(4).
52. Escames G, Ozturk G, Baño-Otálora B, et al. Exercise and melatonin in humans: reciprocal benefits. *J Pineal Res*. 2012;52(1):1–11.
53. Kräuchi K, Cajochen C, Pache M, et al. Thermoregulatory effects of melatonin in relation to sleepiness. *Chronobiol Int*. 2006;23(1–2):475–84.
54. Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans. *N Engl J Med*. 1997;336(3):19–39.
55. Forbes-Robertson S, Dudley E, Vadgama P, et al. Circadian disruption and remedial interventions: effects and interventions for jet lag for athletic peak performance. *Sports Med*. 2012;42(3):185–208.
56. Bani Issa W, Abdul Rahman H, Albluwi N, et al. Morning and evening salivary melatonin, sleepiness and chronotype: A comparative study of nurses on fixed day and rotating night shifts. *J Adv Nurs*. 2020;76(12):3372–84.
57. Liu X, Uchiyama M, Shibui K, et al. Diurnal preference, sleep habits, circadian sleep propensity and melatonin rhythm in healthy human subjects. *Neurosci Lett*. 2000;280(3):199–202.
58. Magri F, Sarra S, Cinchetti W, et al. Qualitative and quantitative changes of melatonin levels in physiological and pathological aging and in centenarians. *J Pineal Res*. 2004;36(4):256–61.
59. Wu YH, Swaab DF. The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. *J Pineal Res*. 2005;38(3):145–52.
60. King DP, Zhao Y, Sangoram AM, et al. Positional cloning of the mouse circadian



- clock gene. *Cell*. 1997;89(4):641–53.
61. Barclay NL, Eley TC, Buysse DJ, et al. Diurnal preference and sleep quality: same genes? A study of young adult twins. *Chronobiol Int*. 2010;27(2):278–96.
 62. Koskenvuo M, Hublin C, Partinen M, et al. Heritability of diurnal type: a nationwide study of 8753 adult twin pairs. *J Sleep Res*. 2007;16(2):156–62.
 63. Kleitman, N. (1963). Sleep and Wakefulness. Updated and Expanded Edition in Midway Reprints. *Chicago and London The University of Chicago Press (first edition 1939)*. - References - Scientific Research Publishing.
 64. Rutenfranz J, Colquhoun WP. Circadian rhythms in human performance. *Scand J Work Environ Health*. 1979;5(3):167–77.
 65. Lavie P, Segal S. Twenty-four-hour structure of sleepiness in morning and evening persons investigated by ultrashort sleep-wake cycle. *Sleep*. 1989;12(6):522–8.
 66. Kanazawa S, Perina K. Why night owls are more intelligent. *Personality and Individual Differences*. 2009 Nov 1;47(7):685–90.
 67. Roberts RD, Kyllonen PC. Morningness-eveningness and intelligence: early to bed, early to rise will likely make you anything but wise! *Pers Individ Dif*. 1999;27(6):1123–33.
 68. Song J, Stough C. The relationship between morningness-eveningness, time-of-day, speed of information processing, and intelligence. *Personality and Individual Differences*. 2000;29(6):1179–90.
 69. Randler C, Frech D. Correlation between morningness - eveningness and final school leaving exams. *Biological Rhythm Research*. 2006;37(3):233–9.
 70. Sternberg RJ, Zhang LF. Perspectives on thinking, learning, and cognitive styles. *Perspectives on Thinking, Learning, and Cognitive Styles*. 2014 ;1–276.
 71. Giampietro M, Cavallera GM. Morning and evening types and creative thinking. *Personality and Individual Differences*. 2007;42(3):453–63.
 72. Sally P. Springer and Georg Deutsch: Left brain, right brain fourth edition, *Behavioral Science*. 1994;39(4):326–8.
 73. Torrance, E. P. (1988). Style of learning and thinking Administrator’s manual. *Bensenville, IL Scholastic Testing Service*. - References - Scientific Research Publishing.
 74. Belfry KD, Deibel SH, Kolla NJ. Time of Day Matters: An Exploratory Assessment of Chronotype in a Forensic Psychiatric Hospital. *Front Psychiatry*. 2020;11.
 75. Castelli L, Galasso L, Mulè A, et al. Effect of chronotype on academic achievement in a sample of Italian University students: An update on sex effect. *Chronobiol Int*. 2022
 76. Adan A, Lachica J, Caci H, et al. Circadian Typology And Temperament And Character Personality Dimensions. <http://dx.doi.org/103109/07420520903398559>. 2010;27(1):181–93.
 77. Randler C, Saliger L. Relationship between morningness–eveningness and temperament and character dimensions in adolescents. *Personality and Individual Differences*. 2011;50(2):148–52.



BÖLÜM 3

KRONOBİYOLOJİDE KULLANILAN PSİKOMETRİK ÖLÇEKLER VE OBJEKTİF PARAMETRELER

Mesut IŞIK¹

GİRİŞ

Sabahlılık-akşamlılık (SA veya sirkadiyen) tercihi veya kronotip, bireyler arası sirkadiyen ritim ile ilgili farklılıklardır. Bu özellik, uyku-uyanıklık davranışına (tercih edilen uyuma ve uyanma saatleri), en yüksek bilişsel ve fiziksel performans için tercih edilen zamanlara ve uyandıktan sonraki duygulanım gibi psikolojik yönlere atıfta bulunur (1). Bu bireysel farklılıktan dolayı bireyler günün farklı saatlerinde aktivite yapmayı tercih ederler veya aktivite yaparlar. Sirkadiyen tercih ve kronotip tanımları orta-güçlü derecede ilişkili olsa da teorik ve işlevsel olarak farklıdırlar (2). SA tercihi, yatma ve uyanma saatleri için tercih edilen zamanı ve bireyin çeşitli aktiviteleri (örneğin egzersiz, çalışma, yemek yeme vb.) ne zaman yaptığına ilişkin tercihini ifade ederken, kronotip esas olarak uyanma saatlerine ve serbest ve programlı günlerde yatma zamanlarına dayalıdır (3). Yani kronotip insanların tercihlerinin aksine uyku ile ilişkili davranışa vurgu yapar. Bu tanımlamalardaki farklılıklar sonucunda kronobiyojili literatüründe geliştirilen ölçüm araçları arasında da farklılıklar bulunmaktadır.

Bireylerin sirkadiyen ritmini ölçmek için subjektif ve objektif yöntemler kullanılmaktadır. Objektif yöntemler arasında tükürük ve kan hormon düzeylerinin veya vücut sıcaklığının ölçülmesi, uyku ve uyanıklık döngülerini ölçen aktigrafi önemli yöntemlerdir. Uyku günlükleri, öz bildirim anketleri ve ölçekler ise öznel yöntemlerdir. Ancak uyku günlükleri takip çalışmaları gerektirir ve aktigrafi pa-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, mesudd@windowslive.com



KAYNAKLAR

1. Randler C, Faßl C, Kalb N. From Lark to Owl: developmental changes in morningness-eveningness from new-borns to early adulthood. *Scientific Reports*. 2017;7:45874.
2. Roenneberg T. Having Trouble Typing? What on earth is chronotype? *Journal of Biological Rhythms*. 2015;30(6):487-491.
3. Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, et al. Circadian typology: a comprehensive review. *Chronobiology International*. 2012;29(9):1153-1175.
4. Chelminski I, Ferraro FR, Petros T, et al. Horne and Ostberg questionnaire: A score distribution in a large sample of young adults. *Personality and Individual Differences*. 1997;23(4):647-52.
5. Agargun M, Cilli A, Boysan M, et al. 2007. Turkish version of morningness-eveningness questionnaire (MEQ). *Sleep and Hypnosis*. 9(1):16-23
6. Levandovski R, Sasso E, Hidalgo MP. Chronotype: a review of the advances, limits and applicability of the main instruments used in the literature to assess human phenotype. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*. 2013;35(1):3-11.
7. Adan A, Almirall H. Horne & Östberg morningness-eveningness questionnaire: A reduced scale. *Personality and Individual Differences*. 1991;12(3):241-53.
8. Zickar MJ, Russell SS, Smith CS, et al. Evaluating two morningness scales with item response theory. *Personality and Individual Differences*. 2002;33(1):11-24.
9. Natale V, Cicogna PC. Morningness-eveningness dimension: is it really a continuum? *Personality and Individual Differences*. 2002;32(5):809-16.
10. Taillard J, Philip P, Chastang JF, et al. Validation of Horne and Ostberg Morningness-Eveningness Questionnaire in a middle-aged population of French workers. *Journal of Biological Rhythms*. 2004;19(1):76-86.
11. Natale V, Lorenzetti R. Influences of morningness-eveningness and time of day on narrative comprehension. *Personality and Individual Differences*. 1997;23(4):685-90.
12. Caci H, Deschaux O, Adan A, et al. Comparing three morningness scales: Age and gender effects, structure and cut-off criteria. *Sleep Medicine*. 2009;10(2):240-5.
13. Di Milia L, Adan A, Natale V, et al. Reviewing the psychometric properties of contemporary circadian typology measures. *Chronobiology International*. 2013;30(10):1261-71.
14. Smith CS, Reilly C, Midkiff K. Evaluation of three circadian rhythm questionnaires with suggestions for an improved measure of morningness. *The Journal of Applied Psychology*. 1989;74(5):728-38.
15. Önder I, Beşoluk Ş, Horzum MB. Psychometric properties of the Turkish version of the composite scale of morningness. *Spanish Journal of Psychology*. 2013;16:e67.
16. Greenwood KM. Long-term stability and psychometric properties of the Composite Scale of Morningness. *Ergonomics*. 1994;37(2):377-83.
17. Díaz-Morales J, Sánchez-López M. Composite scales of morningness and preferences: Preliminary validity data in Peruvian undergraduates. *Ergonomics*. 2005;48(4):354-63.



18. Preckel F, Lipnevich AA, Boehme K, et al. Morningness-eveningness and educational outcomes: the lark has an advantage over the owl at high school. *The British Journal of Educational Psychology*. 2013;83(Pt 1):114-134.
19. Roenneberg T, Kuehnle T, Pramstaller PP, et al. A marker for the end of adolescence. *Current Biology*. 2004;14(24):R1038-9.
20. Terman JS, Terman M, Lo ES, et al. Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(1):69-75.
21. Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, et al. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Medicine Reviews*. 2007;11(6):429-38.
22. Juda M, Vetter C, Roenneberg T. The Munich ChronoType Questionnaire for shift-workers (MCTQ Shift). *Journal of Biological Rhythms*. 2013;28(2):130-40.
23. Roenneberg T, Daan S, Mrosovsky M. The Art of Entrainment. *Journal of Biological Rhythms*. 2003;18(3):183-94.
24. Randler C, Díaz-Morales JF, Rahafar A, et al. Morningness-eveningness and amplitude - development and validation of an improved composite scale to measure circadian preference and stability (MESSi). *Chronobiology International*. 2016;33(7):832-48.
25. Ogińska H. Chronotype-Behavioural Aspects, Personality Correlates, Health Consequences. *Wydawnictwo Księgarnia Akademicka Kraków*. 2012;174-83.
26. Ogińska H. Can you feel the rhythm? A short questionnaire to describe two dimensions of chronotype. *Personality and Individual Differences*. 2011;50(7):1039-43.
27. Rodrigues PFS, Vagos P, Pandeirada JNS, et al. Initial psychometric characterization for the Portuguese version of the Morningness-Eveningness-Stability-Scale improved (MESSi). *Chronobiology International*. 2018;35(11):1608-18.
28. Tomažič I, Randler C. Slovenian adaptation of the Morningness-Eveningness-Stability Scales improved (MESSi). *Biological Rhythm Research*. 2020;51(3):453-9.
29. Faßl C, Quante M, Mariani S, et al. Preliminary findings for the validity of the Morningness-Eveningness-Stability Scale improved (MESSi): Correlations with activity levels and personality. *Chronobiology International*. 2019;36(1):135-42.
30. Demirhan E, Önder İ, Horzum MB, et al. Adaptation of the Morningness-Eveningness Stability Scale improved (MESSi) into Turkish. *Chronobiology International*. 2019;36(3):427-38.
31. Aydemir Ö, Akkaya C, Altınbaş K, et al. Biyolojik ritim değerlendirme görüşmesinin Türkçe sürümünün güvenilirliği ve geçerliliği. *Anatolian Journal of Psychiatry*. 2012;13:256-261.
32. Giglio LM, Magalhães PV, Andrezza AC, et al. Development and use of a biological rhythm interview. *J Affect Disord*. 2009;118(1-3):161-165.
33. Mayeda A, Mannon S, Hofstetter J, et al. Effects of indirect light and propranolol on melatonin levels in normal human subjects. *Psychiatry Research*. 1998;81(1):9-17.
34. Bairagi N, Chatterjee S, Chattopadhyay J. Variability in the secretion of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotrophic hormone and cortisol and understand-



- ability of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis dynamics--a mathematical study based on clinical evidence. *Mathematical Medicine and Biology*. 2008;25(1):37–63.
35. Ortiz-Tudela E, Martinez-Nicolas A, Campos M, et al. A new integrated variable based on thermometry, actimetry and body position (TAP) to evaluate circadian system status in humans. *PLoS Computational Biology*. 2010;6(11):e1000996.
 36. Kripke DF, Youngstedt SD, Elliott JA, et al. Circadian phase in adults of contrasting ages. *Chronobiology International*. 2005;22(4):695–709.
 37. Ando K, Kripke DF, Ancoli-Israel S. Delayed and advanced sleep phase symptoms. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*. 2002;39(1):11–8.
 38. Schneider J, Fárková E, Bakštein E. Human chronotype: Comparison of questionnaires and wrist-worn actigraphy. *Chronobiology International*. 2022;39(2):205–20.
 39. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual. 2005;51–5.
 40. Berger AM, Wielgus KK, Young-McCaughan S, et al. Methodological Challenges When Using Actigraphy in Research. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2008;36(2):191–9.
 41. Boe AJ, McGee Koch LL, O'Brien MK, et al. Automating sleep stage classification using wireless, wearable sensors. *NPJ Digital Medicine*. 2019;2(1):131.
 42. Winnebeck EC, Fischer D, Leise T, et al. Dynamics and Ultradian Structure of Human Sleep in Real Life. *Current Biology*. 2018;28(1):49–59.e5.



BÖLÜM 4

SİRKADİYEN RİTİM DÜZENLEYİCİLER, IŞIK VE GÖZ HASTALIKLARI

Erbil SEVEN¹

Serek TEKİN²

GİRİŞ

Bir durum ya da fenomen kendini düzenli olarak tekrar ettiğinde bir ritim vardır. Ay değişimleri, mevsimlerin dönüşü, sezyum salınımları, kalp atışı ritim örnekleridir. Kalp atışı gibi canlı süreçler tarafından üretilen ritimlere biyoriyim denir (1). Biyoriyimler; genetik programlar, çevre ve her ikisinin olası etkileşimi tarafından yönlendirilen biyokimyasal reaksiyonlardan ortaya çıkar. Bu nedenle bir biyoriyim, bir saatin ne düzenliliğine ne de doğruluğuna sahiptir. Sirkadiyen ritimler (sirka: etrafında, diyen: gün) yaklaşık 24 saatlik bir süreye sahip biyolojik ritimlerdir ve siyanobakterilerden insanlara kadar tanımlanmıştır (2). Varlıkları, organizmalara, gezegenimizin dönüşü tarafından üretilen ışık ve sıcaklıktaki günlük değişiklikleri tahmin etmelerine ve davranışlarını ve fizyolojilerini buna göre ayarlamalarına izin vererek, açık bir şekilde muazzam bir uyum değeri verir. Sirkadiyen ritimler, sabit koşullarda devam etme yeteneğine sahiptir ve orta dereceli sıcaklık değişikliklerinden etkilenmez. Sirkadiyen saatler geleneksel olarak çevresel ipuçları (girdiler) ile senkronize edilen ve aşağı akış parametrelerinde (çıktılar) günlük varyasyonlar üreten bir moleküler saat (osilatör) oluşan üç parçalı bir sistem olarak modellenmiştir. Günümüzde, moleküler osilatör hakkında kazanılan çok sayıda bilgi ve yüksek verimli analiz sayesinde, sirkadiyen çıktı düzenleme mekanizmalarını tanımlamada bir adım ilerideyiz. Gerçekten de, genlerin büyük bir bölümünün farklı doku ve koşullar-

¹ Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, erbilseven@gmail.com

² Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, drserektekin091@gmail.com



gece boyunca azaldığı gösterilmiştir (86). Hayvan modelleri üzerinde yapılan birkaç çalışma, melatoninin retinal enflamasyona, oksidatif strese, anjiyogeneze ve apoptoza karşı koruyucu etkisini göstermiştir, bu da melatoninin diyabete bağlı retina hasarını önlemeye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (87). Melatoninin antioksidan ve anti-anjiyogenik özellikleri, onu yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve diyabetik retinopati tedavisi için mükemmel bir aday molekül yapmaktadır.

Sonuç

Özetle, sirkadiyen sistem, moleküler bir negatif geri besleme döngüsü tarafından yönlendirilen, yaklaşık 24 saatlik bir süreyi tam olarak koruyan organizmaların endojen bir özelliğidir. İçsel sirkadiyen ritimlerin sıkı ve istikrarlı kontrolü, verimli ve etkili cevaplar için optimize edilebilir fizyolojik çıktılarla ilişkili dış uyaranların tahmin edilebilmesine olanak tanır. Son klinik ve prelinik çalışmalar, genetik veya çevresel stresörler yoluyla bu mekanizmaların bozulmasının, çeşitli hastalıkların gelişimi ile ilişkili bir sirkadiyen sapma durumu ürettiğini doğrulamıştır. Bu nedenle, potansiyel tedavi hedeflerini belirlemek ve vücudun zamansal dengesini sağlamak için sirkadiyen makineyi kontrol eden hücresel ve moleküler mekanizmaları tanımlayan daha fazla araştırmalara ihtiyaç vardır.

Gözde bazı parametrelerin tüm gün boyunca izlenmesi, bazı göz hastalıklarının teşhisini kolaylaştırabilir. Halihazırda GİB'i 24 saat boyunca özel bir kontakt lens sensörü kullanarak analiz etmek mümkündür. Bu tür bir ölçüm, daha iyi tanı koymaya ve dolayısıyla hasta için en iyi tedaviyi reçete etmeye yardımcı olabilir. Tedavilerle ilgili olarak, iki yol üzerinde çalışılmalıdır. Birincisi, ilaç pozolojileri sirkadiyen ritme göre belirlenebilir. Örneğin, glokom için hipotansif bir ilacı sabah ya da akşam uygulamak ilacın etkinliğini arttırabilir. İkincisi, sirkadiyen ritme bağlı göz patolojilerini tedavi etmek için veya antioksidan ve anti-anjiyogenik özelliklerinden yararlanmak için melatonin veya analoglarını içeren preparatlar, ana tedavilere yardımcı olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Dasonville PF. Biorhythm & Chronobiology. *Current Trends in Biomedical Engineering & Biosciences*. 2018;22:14(4).
2. Muraro NI, Ceriani MF. Circadian rhythms. *Behavioral Genetics of the Fly (Drosophila Melanogaster)*. 2014;104–15.



3. Zhu Q, Belden WJ. Molecular Regulation of Circadian Chromatin. *Journal of Molecular Biology*. 2020;432(12):3466–82.
4. Pett JP, Westermark PO, Herzog H. Simple Kinetic Models in Molecular Chronobiology. *Methods in Molecular Biology*. 2021;2130:87–100.
5. Turek FW, Vitaterna MH. Molecular neurobiology of circadian rhythms. *Handbook of Clinical Neurology*. 2011;99(C):951–61.
6. Dunlap JC. Molecular Bases for Circadian Clocks. *Cell*. 1999;96(2):271–90.
7. Rosbash M. Molecular control of circadian rhythms. *Current Opinion in Genetics & Development*. 1995;5(5):662–8.
8. Huang R-C. Molecular Mechanisms in the Circadian Rhythm. *eLS*. 2020;1:128–35.
9. Swaab DF (Dick F. Progress in brain research Volume 93, The human hypothalamus in health and disease: proceedings of the 17th International Summer School of Brain Research : held at the auditorium of the University of Amsterdam, the Netherlands, 26-30 August 1991. 1992;481.
10. Young R. Mind, brain, and adaptation in the nineteenth century: cerebral localization and its biological context from Gall to Ferrier. 1990
11. Critchley M, Brit med Jt F. Neurology's debt to F. J. Gall (1758-1828). *British Medical Journal*. 1965;2(5465):775.
12. Pittendrigh CS. Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher. *Annu Rev Physiol*. 1993;55:17–54.
13. Schaap J, Pennartz C, Meijer JH. Electrophysiology of the circadian pacemaker in mammals. *Chronobiology International*. 2009;20(2):171-188.
14. Yamazaki S, Numano R, Abe M, et al. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science*. 2000;288(5466):682–5.
15. 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.
16. Scheer FAJL, ter Horst GJ, van der Vliet J, Buijs RM. Physiological and anatomic evidence for regulation of the heart by suprachiasmatic nucleus in rats. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2001; 280(3):H1391-9.
17. Buijs RM, Chun SJ, Nijijima A, et al. Parasympathetic and Sympathetic Control of the Pancreas: A Role for the Suprachiasmatic Nucleus and Other Hypothalamic Centers That Are Involved in the Regulation of Food Intake. *J Comp Neurol*. 2001;431:405–23.
18. la Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J, et al. Polysynaptic neural pathways between the hypothalamus, including the suprachiasmatic nucleus, and the liver. *Brain Res*. 2000;871(1):50–6.
19. Klein DC, Smoot R, Weller JL, et al. Lesions of the paraventricular nucleus area of the hypothalamus disrupt the suprachiasmatic→ spinal cord circuit in the melatonin rhythm generating system. *Brain Research Bulletin*. 1983;10(5):647–52.
20. Kalsbeek A, Garidou ML, Palm IF, et al. Melatonin sees the light: blocking GABA-ergic transmission in the paraventricular nucleus induces daytime secretion of melatonin. *Eur J Neurosci*. 2000;12(9):3146–54.



21. Clokie SJH, Lau P, Kim HH, et al. MicroRNAs in the Pineal Gland: miR-483 Regulates Melatonin Synthesis By Targeting Arylalkylamine N-Acetyltransferase. *The Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(30):25312.
22. Perreau-Lenz S, Kalsbeek A, Pévet P, et al. Glutamatergic clock output stimulates melatonin synthesis at night. *Eur J Neurosci*. 2004;19(2):318–24.
23. Jamshed H, Beyl RA, Manna DLD, et al. Early Time-Restricted Feeding Improves 24-Hour Glucose Levels and Affects Markers of the Circadian Clock, Aging, and Autophagy in Humans. *Nutrients*. 2019;11(6).
24. de Alencar Silva BS, Uzeloto JS, Lira FS, et al. Exercise as a Peripheral Circadian Clock Resynchronizer in Vascular and Skeletal Muscle Aging. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(24).
25. Pévet P, Agez L, Bothorel B, Saboureaux M, et al. Melatonin in the multi-oscillatory mammalian circadian world. *Chronobiol Int*. 2006;23(1–2):39–51.
26. Rensing L, Ruoff P. Temperature effect on entrainment, phase shifting, and amplitude of circadian clocks and its molecular bases. *Chronobiol Int*. 2002;19(5):807–64.
27. Refinetti R. Comparison of light, food, and temperature as environmental synchronizers of the circadian rhythm of activity in mice. *J Physiol Sci*. 2015;65(4):359–66.
28. Huang RC. The discoveries of molecular mechanisms for the circadian rhythm: The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Biomed J*. 2018;41(1):5–8.
29. Dunlap JC. Molecular bases for circadian clocks. *Cell*. 1999;96(2):271–90.
30. Koike N, Yoo SH, Huang HC, et al. Transcriptional architecture and chromatin landscape of the core circadian clock in mammals. *Science*. 2012;338(6105):349–54.
31. Forman BM, Chen J, Blumberg B, et al. Cross-talk among ROR alpha 1 and the Rev-erb family of orphan nuclear receptors. *Mol Endocrinol*. 1994;8(9):1253–61.
32. Ripperger JA, Schibler U. Rhythmic CLOCK-BMAL1 binding to multiple E-box motifs drives circadian Dbp transcription and chromatin transitions. *Nat Genet*. 2006;38(3):369–74.
33. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. 2002;418(6901):935–41.
34. Moore RY. Entrainment pathways and the functional organization of the circadian system. *Prog Brain Res*. 1996;111:103–19.
35. Panda S, Provencio I, Tu DC, et al. Melanopsin is required for non-image-forming photic responses in blind mice. *Science*. 2003;301(5632):525–7.
36. Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*. 2002;295(5557):1070–3.
37. Brown RL, Robinson PR. Melanopsin--shedding light on the elusive circadian photopigment. *Chronobiol Int*. 2004;21(2):189–204.
38. Cahill GM, Menaker M. Responses of the suprachiasmatic nucleus to retinohypothalamic tract volleys in a slice preparation of the mouse hypothalamus. *Brain Res*. 1989;479(1):65–75.



39. Shigeyoshi Y, Taguchi K, Yamamoto S, et al. Light-induced resetting of a mammalian circadian clock is associated with rapid induction of the mPer1 transcript. *Cell*. 1997;91(7):1043–53.
40. Guido ME, Goguen D, de Guido L, et al. Circadian and photic regulation of immediate-early gene expression in the hamster suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience*. 1999;90(2):555–71.
41. Rusak B, Robertson HA, Wisden W, et al. Light pulses that shift rhythms induce gene expression in the suprachiasmatic nucleus. *Science*. 1990;248(4960):1237–40.
42. Harmar AJ. An essential role for peptidergic signalling in the control of circadian rhythms in the suprachiasmatic nuclei. *J Neuroendocrinol*. 2003;15(4):335–8.
43. Harmar AJ, Marston HM, Shen S, et al. The VPAC(2) receptor is essential for circadian function in the mouse suprachiasmatic nuclei. *Cell*. 2002;109(4):497–508.
44. Redlin U. Neural basis and biological function of masking by light in mammals: suppression of melatonin and locomotor activity. *Chronobiol Int*. 2001;18(5):737–58.
45. Mrosovsky N. Masking: history, definitions, and measurement. *Chronobiol Int*. 1999;16(4):415–29.
46. Redlin U, Mrosovsky N. Masking by light in hamsters with SCN lesions. *J Comp Physiol A*. 1999;184(4):439–48.
47. Vitaterna MH, Selby CP, Todo T, et al. Differential regulation of mammalian period genes and circadian rhythmicity by cryptochromes 1 and 2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(21):12114–9.
48. Cheng MY, Bullock CM, Li C, et al. Prokineticin 2 transmits the behavioural circadian rhythm of the suprachiasmatic nucleus. *Nature*. 2002;417(6887):405–10.
49. Cheng MY, Bittman EL, Hattar S, et al. Regulation of prokineticin 2 expression by light and the circadian clock. *BMC Neuroscience*. 2005;6:17.
50. Tähkämö L, Partonen T, Pesonen AK. Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm. *Chronobiol Int*. 2019;36(2):151–170.
51. Yamazaki S, Numano R, Abe M, et al. Resetting Central and Peripheral Circadian Oscillators in Transgenic Rats. *Science* (1979). 2000;288(5466):682–5.
52. Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res*. 1972;42(1):201–6.
53. Arendt J. Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology. *Rev Reprod*. 1998;3(1):13–22.
54. Aimoto T, Rohde BH, Chiou GCY, et al. N-acetyltransferase activity and melatonin level in the eyes of glaucomatous chickens. *J Ocul Pharmacol*. 1985;1(2):149–60.
55. Abe M, Itoh MT, Miyata M, et al. Circadian rhythm of serotonin N-acetyltransferase activity in rat lens. *Exp Eye Res*. 2000;70(6):805–8.
56. Klein DC, Coon SL, Roseboom PH, et al. The melatonin rhythm-generating enzyme: molecular regulation of serotonin N-acetyltransferase in the pineal gland. *Recent Progress in Hormone Research*. 1997;52:307–57.
57. Reppert SM, Godson C, Mahle CD, et al. Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92(19):8734.



58. Crooke A, Guzman-Aranguéz A, Mediero A, et al. Effect of melatonin and analogues on corneal wound healing: involvement of Mt2 melatonin receptor. *Curr Eye Res.* 2015;40(1):56–65.
59. Pintor J, Carracedo G, Mediero A, et al. Melatonin Increases the Rate of Corneal Re-epithelialisation in New Zealand White Rabbits | IOVS | ARVO Journals. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2005;46(13):2152.
60. Ayaki M, Tachi N, Hashimoto Y, et al. Diurnal variation of human tear meniscus volume measured with tear strip meniscometry self-examination. *PLoS ONE.* 2019; 1:14(4).
61. Carracedo G, Carpena C, Concepción P, et al. Presence of melatonin in human tears. *Journal of Optometry.* 2017;10(1):3.
62. Lavker RM, Dong G, Cheng SZ, et al. Relative proliferative rates of limbal and corneal epithelia. Implications of corneal epithelial migration, circadian rhythm, and suprabasally located DNA-synthesizing keratinocytes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 1991;32(6):1864–75.
63. Crespo-Moral M, Alkozi HA, López-García A, et al. Melatonin receptors are present in the porcine ocular surface and are involved in ex vivo corneal wound healing. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2018;59(9):4371.
64. Quaranta L, Katsanos A, Russo A, et al. 24-hour intraocular pressure and ocular perfusion pressure in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2013 Jan;58(1):26–41.
65. McCannel C, Koskela T, Brubaker RF. Topical flurbiprofen pretreatment does not block apraclonidine's effect on aqueous flow in humans. *Arch Ophthalmol.* 1991;109(6):810–1.
66. Larsson LI, Rettig ES, Brubaker RF. Aqueous flow in open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(3):283–6.
67. Alkozi HA, Navarro G, Franco R, et al. Melatonin and the control of intraocular pressure. *Prog Retin Eye Res.* 2020;1:75.
68. Liu JHK, Zhang X, Kripke DF, et al. Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(4):1586–90.
69. Graham SL, Drance SM. Nocturnal hypotension: role in glaucoma progression. *Surv Ophthalmol.* 1999;43 Suppl 1(6 SUPPL.).
70. Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology.* 1999;106(11):2144–53.
71. Ma XP, Shen MY, Shen GL, et al. Melatonin concentrations in serum of primary glaucoma patients. *Int J Ophthalmol.* 2018;11(8):1337–41.
72. Martínez-Águila A, Fonseca B, Bergua A, et al. Melatonin analogue agomelatine reduces rabbit's intraocular pressure in normotensive and hypertensive conditions. *Eur J Pharmacol.* 2013;701(1–3):213–7.
73. Carracedo-Rodríguez G, Martínez-Águila A, Rodríguez-Pomar C, et al. Effect of nutritional supplement based on melatonin on the intraocular pressure in normotensive subjects. *Int Ophthalmol.* 2020;40(2):419–22.



74. Huete-Toral F, Crooke A, Martínez-Águila A, et al. Melatonin receptors trigger cAMP production and inhibit chloride movements in nonpigmented ciliary epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;352(1):119–28.
75. Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(8):5121–9.
76. Weiss S, Schaeffel F. Diurnal growth rhythms in the chicken eye: relation to myopia development and retinal dopamine levels. *J Comp Physiol A.* 1993;172(3):263–70.
77. Stone RA, Cohen Y, McGlinn AM, et al. Development of Experimental Myopia in Chicks in a Natural Environment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(11):4779–89.
78. Wu PC, Chen CT, Lin KK, et al. Myopia Prevention and Outdoor Light Intensity in a School-Based Cluster Randomized Trial. *Ophthalmology.* 2018;125(8):1239–50.
79. Zhang L, Qu X. The Effects of High Lighting on the Development of Form-Deprivation Myopia in Guinea Pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(13):4319–27.
80. Chakraborty R, Micic G, Thorley L, et al. Myopia, or near-sightedness, is associated with delayed melatonin circadian timing and lower melatonin output in young adult humans. *Sleep.* 2021;1:44(3).
81. Wang F, Zhou J, Lu Y, et al. Effects of 530 nm green light on refractive status, melatonin, MT1 receptor, and melanopsin in the guinea pig. *Current Eye Research,* 2011;36(2), 103–111.
82. Beebe DC, Holekamp NM, Shui YB. Oxidative damage and the prevention of age-related cataracts. *Ophthalmic Res.* 2010;44(3):155–65.
83. Alkozi HA, Wang X, Perez de Lara MJ, et al. Presence of melanopsin in human crystalline lens epithelial cells and its role in melatonin synthesis. *Exp Eye Res.* 2017;154:168–76.
84. Wiechmann AF, Smith AR. Melatonin receptor RNA is expressed in photoreceptors and displays a diurnal rhythm in *Xenopus* retina. *Brain Res Mol Brain Res.* 2001;91(1–2):104–11.
85. Chang CC, Huang TY, Chen HY, et al. Protective Effect of Melatonin against Oxidative Stress-Induced Apoptosis and Enhanced Autophagy in Human Retinal Pigment Epithelium Cells. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018.
86. Hikichi T, Tateda N, Miura T. Alteration of melatonin secretion in patients with type 2 diabetes and proliferative diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol.* 2011;5(1):655–60.
87. Jiang T, Chang Q, Cai J, et al. Protective Effects of Melatonin on Retinal Inflammation and Oxidative Stress in Experimental Diabetic Retinopathy. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016.



BÖLÜM 5

SİRKADİYEN RİTİM UYKU UYANIKLIK BOZUKLUKLARI

Tuba ÜLKEVAN¹

GİRİŞ

Yaşayan organizmalardaki tüm biyolojik aktivitelerin belirli bir ritme uygun şekilde meydana geldiği bilinmektedir. Bu biyolojik ritimlere örnek olarak hayvanlardaki yeme, uyuma, çiftleşme ve göç periyotları ile bitkilerdeki fotosentez reaksiyonları ve yaprak hareketleri gösterilebilir (1). Bu tür ritimler, zaman periyodlarının uzunluğuna (τ veya τ) göre kategorilere ayrılır. Ultradiyen ritimlerin τ değeri 24 saatten kısadır. 90 dakikalık REM uyku döngüsü, 4 saatlik nazal döngü ve büyüme hormonu salgılanmasının 3 saatlik döngüsü gibi döngüler ultradiyen ritimlere örnek olarak verilebilir. Sirkadiyen ritimlerin ise yaklaşık 24 saatlik bir τ değeri olup, melatonin salgısı, vücut çekirdek ısı ve kortizol dalgalanmalarını içerir. İnfradiyen ritimler ise 24 saatten daha uzun bir τ değerine sahiptir ve sirkannual ritimleri ($\tau \sim 1$ yıl, örn; yıllık göç), sirkatidal ritimleri ($\tau \sim 12.4$ gün, örn; kemancı yengeçlerde görülen ritim) ve sirkalunar ritimleri ($\tau \sim 29,5$ gün, örn; insan menstrüel döngüsü) içerir (2).

Sirkadiyen ritimler, siyanobakterilerden insanlara kadar değişen organizmalarda bulunmaktadır. Bitkilerdeki periyodik yaprak hareketleri ilk kez MÖ 325 yılında Androsthene Thasius tarafından tanımlanmıştır. 18. yüzyılda, Fransız jeofizikçi Jean-Jacques d'Ortous de Mairan ise bitkilerin yaprak hareketlerinde aydınlık/karanlık döngüsünden bağımsız olarak bir ritim tanımlamıştır. Daha

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, tubaulkevan@hotmail.com



temel kalıcı çözüm sağlayamamakta hatta çoğu hastada tedavinin uzamasına ya da hastalığın kronikleşmesine neden olabilmektedir. Temel tedavi yöntemleri ise uyku hijyeninin sağlanması, parlak ışık uygulaması, kronoterapi ve melatonin gibi psikofarmakolojik yaklaşımları içermektedir.

KAYNAKLAR

1. Selvi Y, Beşiroğlu L, Aydın A. Kronobiyoloji ve Duygudurum Bozuklukları - Chronobiology and Mood Disorders. *Psikiyatr Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches Psychiatry*. 2011;3(3):368–386.
2. Najjar RP, Zeitzer JM. Anatomy and Physiology of the Circadian System. *Sleep Neurol Dis*. 2017;29–53.
3. Schulz P. Biological clocks and the practice of psychiatry. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(3):237.
4. Zhu L, Zee PC. Circadian rhythm sleep disorders. *Neurol Clin*. 2012;30(4):1167–1191.
5. Czeisler CA, Allan JS, Strogatz SH, et al. Bright Light Resets the Human Circadian Pacemaker Independent of the Timing of the Sleep-Wake Cycle. *Science*. 1986;233(4764):667–671.
6. Lewy AJ, Bauer VK, Ahmed S, et al. The Human Phase Response Curve (PRC) to Melatonin is About 12 Hours out of Phase with the PRC to Light. *Chronobiol Int J Biol Med Rhythm Res*. 2009;15:71–83.
7. Buxton OM, Frank SA, L'Hermite-Balériaux M, et al. Roles of intensity and duration of nocturnal exercise in causing phase delays of human circadian rhythms. *Am J Physiol Metab*. 1997;273(3):E536.
8. Van Reeth O, Sturis J, Byrne MM, et al. Nocturnal exercise phase delays circadian rhythms of melatonin and thyrotropin secretion in normal men. *Am J Physiol Metab*. 1994;266(6):E964–974.
9. Dijk DJ, Czeisler CA. Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neurosci Lett*. 1994;166(1):63–68.
10. Benloucif S, Guico MJ, Reid KJ, et al. Stability of Melatonin and Temperature as Circadian Phase Markers and Their Relation to Sleep Times in Humans. *J Biol Rhythms*. 2005;20(2):178–188.
11. Schrader H, Bovim G, Sand T. The prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes. *J Sleep Res*. 1993;2(1):51–55.
12. Sivertsen B, Pallesen S, Stormark KM, et al. Delayed sleep phase syndrome in adolescents: Prevalence and correlates in a large population based study. *BMC Public Health*. 2013;13(1):1–10.
13. Paine SJ, Fink J, Gander PH, et al. Identifying advanced and delayed sleep phase disorders in the general population: A national survey of New Zealand adults. *Chronobiol Int*. 2014;31(5):627–636.



14. Regestein QR, Monk TH. Delayed sleep phase syndrome: A review of its clinical aspects. *Am J Psychiatry*. 1995;152(4):602–608.
15. Archer SN, Carpen JD, Gibson M, et al. Polymorphism in the PER3 Promoter Associates with Diurnal Preference and Delayed Sleep Phase Disorder. *Sleep*. 2010;33(5):695–701.
16. Pereira DS, Tufik S, Louzada FM, et al. Association of the Length Polymorphism in the Human Per3 Gene with the Delayed Sleep-Phase Syndrome: Does Latitude Have an Influence Upon It? *Sleep*. 2005;28(1):29–32.
17. Archer S, Robilliard D, Skene D, et al. A length polymorphism in the circadian clock gene Per3 is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. *Sleep*. 2003;26:413–415.
18. Hohjoh H, Takasu M, Shishikura K, et al. Significant association of the arylalkylamine N-acetyltransferase (AA-NAT) gene with delayed sleep phase syndrome. *Neurogenetics*. 2003;4(3):151–153.
19. Mishima K, Tozawa T, Satoh K, et al. The 3111T/C polymorphism of hClock is associated with evening preference and delayed sleep timing in a Japanese population sample. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2005;133 B(1):101–104.
20. Ancoli-Israel S, Schnierow B, Kelsoe J, et al. A pedigree of one family with delayed sleep phase syndrome. *Chronobiol Int*. 2001;18(5):831–840.
21. Uchiyama M, Okawa M, Shibui K, et al. Altered phase relation between sleep timing and core body temperature rhythm in delayed sleep phase syndrome and non-24-hour sleep–wake syndrome in humans. *Neurosci Lett*. 2000;294(2):101–104.
22. Watanabe T, Kajimura N, Kato M, et al. Sleep and Circadian Rhythm Disturbances in Patients with Delayed Sleep Phase Syndrome. *Sleep*. 2003;26(6):657–661.
23. Aoki H, Ozeki Y, Yamada N. Hypersensitivity of melatonin suppression in response to light in patients with delayed sleep phase syndrome. *Chronobiol Int*. 2009;18(2):263–271.
24. Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, et al. Practice Parameters for the Clinical Evaluation and Treatment of Circadian Rhythm Sleep Disorders. *Sleep*. 2007;30(11):1445–1459.
25. Shirayama M, Shirayama Y, Iida H, et al. The psychological aspects of patients with delayed sleep phase syndrome (DSPS). *Sleep Med*. 2003;4(5):427–433.
26. Czeisler CA, Richardson GS, Coleman RM, et al. Chronotherapy: Resetting the Circadian Clocks of Patients with Delayed Sleep Phase Insomnia. *Sleep*. 1981;4(1):1–21.
27. Rosenthal NE, Joseph-Vanderpool JR, Levendosky AA, et al. Phase-Shifting Effects of Bright Morning Light as Treatment for Delayed Sleep Phase Syndrome. *Sleep*. 1990;13(4):354–361.
28. Nagtegaal JE, Kerkhof GA, Smits MG, et al. Delayed sleep phase syndrome: A placebo-controlled cross-over study on the effects of melatonin administered five hours before the individual dim light melatonin onset. *J Sleep Res*. 1998;7(2):135–143.
29. Munday K, Benloucif S, Harsanyi K, et al. Phase-Dependent Treatment of Delayed Sleep Phase Syndrome with Melatonin. *Sleep*. 2005;28(10):1271–1278.



30. Ruffiange M, Dumont M, Lachapelle P. Correlating retinal function with melatonin secretion in subjects with an early or late circadian phase. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(7):2491–2499.
31. Toh KL, Jones CR, He Y, et al. An hPer2 Phosphorylation Site Mutation in Familial Advanced Sleep Phase Syndrome. *Science.* 2001;291(5506):1040–1043.
32. Xu Y, Padiath Q, Shapiro R, et al. Functional consequences of a CK1 δ mutation causing familial advanced sleep phase syndrome. *Nature.* 2005;434(7033):640–644.
33. Martinez, D., Lenz MDCS. Circadian rhythm sleep disorders. *Indian J Med Res New Delhi.* 2010;131(2):141–149.
34. Lack L, Wright H. The Effect of Evening Bright Light in Delaying the Circadian Rhythms and Lengthening the Sleep of Early Morning Awakening Insomniacs. *Sleep.* 1993;16(5):436–443.
35. Campbell SS, Dawson D, Anderson MW. Alleviation of Sleep Maintenance Insomnia with Timed Exposure to Bright Light. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41(8):829–836.
36. Sack R, Lewy A, Blood M, et al. Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: incidence and clinical significance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(1):127–134.
37. Uchiyama M, Shibui K, Hayakawa T, et al. Larger Phase Angle Between Sleep Propensity and Melatonin Rhythms in Sighted Humans with Non-24-Hour Sleep-Wake Syndrome. *Sleep.* 2002;25(1):83–88.
38. Takano A, Uchiyama M, Kajimura N, et al. A missense variation in human casein kinase I epsilon gene that induces functional alteration and shows an inverse association with circadian rhythm sleep. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29:1901–1909.
39. Reid KJ, Zee PC. Circadian rhythm disorders. *Semin Neurol.* 2009;29(4):393–405.
40. Boivin DB, James FO, Santo JB, et al. Non-24-hour sleep–wake syndrome following a car accident. *Neurology.* 2003;60(11):1841–1843.
41. Ayalon L, Borodkin K, Dishon L, et al. Circadian rhythm sleep disorders following mild traumatic brain injury. *Neurology.* 2007;68(14):1136–1140.
42. Oren DA, Wehr TA. Hypernyctohemeral syndrome after chronotherapy for delayed sleep phase syndrome. *N Engl J Med.* 1992;327(24):1762–1762.
43. Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, et al. Entrainment of Free-Running Circadian Rhythms by Melatonin in Blind People. *N Engl J Med.* 2000;343(15):1070–1077.
44. Lewy AJ, Bauer VK, Hasler BP, et al. Capturing the circadian rhythms of free-running blind people with 0.5 mg melatonin. *Brain Res.* 2001;918(1–2):96–100.
45. Hack LM, Lockley SW, Arendt J, et al. The effects of low-dose 0.5-mg melatonin on the free-running circadian rhythms of blind subjects. *J Biol Rhythms.* 2003;18(5):420–429.
46. Hoogendijk WJ, van Someren EJ, Mirmiran M, et al. Circadian rhythm-related behavioral disturbances and structural hypothalamic changes in Alzheimer’s disease. *Int Psychogeriatrics.* 1997;8(S3):245–252.
47. Witting W, Kwa IH, Eikelenboom P, et al. Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer’s disease. *Biol Psychiatry.* 1990;27(6):563–572.



48. Pollak CP, Stokes PE. Circadian rest-activity rhythms in demented and non-demented older community residents and their caregivers. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45(4):446–452.
49. Palm L, Blennow G, Wetterberg L. Correction of non-24-hour sleep/wake cycle by melatonin in a blind retarded boy. *Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc.* 1991;29(3):336–339.
50. Wagner DR. Disorders of the circadian sleep-wake cycle. *Neurol Clin.* 1996;14(3):651–670.
51. Zee PC, Vitiello MV. Circadian rhythm sleep disorder: irregular sleep wake rhythm. *Sleep Med Clin.* 2009;4(2):213–218.
52. Mishima K, Okawa M, Hishikawa Y, et al. Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. *Acta Psychiatr Scand.* 1994;89(1):1–7.
53. Riemersma-Van Der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, et al. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *Jama.* 2008;299(22):2642–2655.
54. Gehrman PR, Connor DJ, Martin JL, et al. Melatonin fails to improve sleep or agitation in double-blind randomized placebo-controlled trial of institutionalized patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009;17(2):166–169.
55. Pillar G, Shahar E, Peled N, et al. Melatonin improves sleep-wake patterns in psychomotor retarded children. *Pediatr Neurol.* 2000;23(3):225–228.
56. Barion A. Circadian rhythm sleep disorders. *Disease-a-month.* 2011;57(8):423–437.
57. Drake C, Roehrs T, Richardson G, et al. Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep.* 2004;27(8):1453–1462.
58. Harma MI, Hakola T, Akerstedt T, et al. Age and adjustment to night work. *Occup Environ Med.* 1994;51(8):568–573.
59. Folkard S, Monk TH, Lobban MC. Short and long-term adjustment of circadian rhythms in ‘permanent’ night nurses. *Ergonomics.* 1978;21(10):785–799.
60. Knauth P, Landau K, Dröge C, et al. Duration of sleep depending on the type of shift work. *Int Arch Occup Environ Health.* 1980;46(2):167–177.
61. Torbjörn A. Work hours, sleepiness and the underlying mechanisms. *J Sleep Res.* 1995;4(S2):15–22.
62. Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep.* 2007;30(4):519–529.
63. Muehlbach MJ, Walsh JK. The Effects of Caffeine on Simulated Night-Shift Work and Subsequent Daytime Sleep. *Sleep.* 1995;18(1):22–29.
64. Babkoff H, French J, Whitmore J, et al. Single-dose bright light and/or caffeine effect on nocturnal performance. *Aviat space, Environ Med.* 2002;
65. Dawson D, Campbell SS. Timed Exposure to Bright Light Improves Sleep and Alertness during Simulated Night Shifts. *Sleep.* 1991;14(6):511–516.
66. Crowley SJ, Lee C, Tseng CY, et al. Combinations of Bright Light, Scheduled Dark, Sunglasses, and Melatonin to Facilitate Circadian Entrainment to Night Shift Work. *J Biol Rhythms.* 2003;18(6):513–523.



67. Boivin DB, James FO. Circadian adaptation to night-shift work by judicious light and darkness exposure. *J Biol Rhythms*. 2002;17(6):556–567.
68. Eastman CI, Stewart KT, Mahoney MP, et al. Dark Goggles and Bright Light Improve Circadian Rhythm Adaptation to Night-Shift Work. *Sleep*. 1994;17(6):535–543.
69. Campbell SS, Dijk DJ, Boulos Z, et al. Light Treatment for Sleep Disorders: Consensus Report: III. Alerting and Activating Effects. *J Biol Rhythms*. 1995;10(2):129–132.
70. Czeisler CA, Walsh JK, Roth T, et al. Modafinil for Excessive Sleepiness Associated with Shift-Work Sleep Disorder. *N Engl J Med*. 2005;353(5):476–486.
71. Czeisler CA, Walsh JK, Wesnes KA, et al. Armodafinil for treatment of excessive sleepiness associated with shift work disorder: a randomized controlled study. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(11):958–972.
72. Bjorvatn B, Stangenes K, Øyane N, et al. Randomized placebo-controlled field study of the effects of bright light and melatonin in adaptation to night work. *Scand J Work Environ Health*. 2007;204–214.
73. Hart CL, Ward AS, Haney M, et al. Zolpidem-Related Effects on Performance and Mood during Simulated Night-Shift Work. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2003;11(4):259–268.
74. Hart CL, Haney M, Nasser J, et al. Combined effects of methamphetamine and zolpidem on performance and mood during simulated night shift work. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005;81(3):559–568.
75. Van Camp RO. Zolpidem in fatigue management for surge operations of remotely piloted aircraft. *Aviat Space Environ Med*. 2009;80(6):553–555.
76. Burgess HJ, Crowley SJ, Gazda CJ, et al. Preflight adjustment to eastward travel: 3 days of advancing sleep with and without morning bright light. *J Biol Rhythms*. 2003;18(4):318–328.
77. Eastman CI, Gazda CJ, Burgess HJ, et al. Advancing circadian rhythms before eastward flight: a strategy to prevent or reduce jet lag. *Sleep*. 2005;28(1):33–44.
78. Suhner A, Schlagenhauf P, Höfer I, et al. Effectiveness and tolerability of melatonin and zolpidem for the alleviation of jet lag. *Aviat Space Environ Med*. 2001;72(7):638–646.
79. Waterhouse J, Herxheimer A. The prevention and treatment of jet lag. *Student BMJ*. 2003;11.
80. Beaumont M, Batéjat D, Piérard C, et al. Caffeine or melatonin effects on sleep and sleepiness after rapid eastward transmeridian travel. *J Appl Physiol*. 2004;96(1):50–58.
81. Rosenberg RP, Bogan RK, Tiller JM, et al. A phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study of armodafinil for excessive sleepiness associated with jet lag disorder. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(7):630–638.
82. Jamieson AO, Zammit GK, Rosenberg RS, et al. Zolpidem reduces the sleep disturbance of jet lag. *Sleep Med*. 2001;2(5):423–430.



BÖLÜM 6

VARDİYALİ SİSTEMDE ÇALIŞMANIN BEDENSEL, RUHSAL VE SOSYAL ETKİLERİ

Pınar GÜZEL ÖZDEMİR¹
Yavuz Selim ATAN²

GİRİŞ

Vardiyalı çalışma, devamlı çalışılması gereken kurumlarda birbirini takip eden farklı çalışma gruplarının dönüşümü şeklinde yapılan çalışma biçimine denir ve bu şekilde haftanın veya günün tüm zamanlarında kesintisiz bir şekilde işler devam ettirilir (1). Dolayısıyla vardiyalı çalışma, normal gündüz saatleri dışındaki tüm çalışma saatleri de dâhil olmak üzere çeşitli çalışma zamanı düzenlemelerini ifade eder (2). Bugüne kadar, ‘vardiyalı çalışma’ olarak tanımlanan belirli istihdam koşullarının üzerinde anlaşmaya varılmış bir tanımı yok gibidir. Vardiya sistemleri, vardiyanın uzunluğu, dinlenme süreleri ve ardışık vardiyalar dâhil olmak üzere çeşitli bileşenlerin nasıl ayarlandığına bağlı olarak farklı şekillerde organize edilir (3). Sanayileşmiş ülkelerdeki ekonomik, endüstriyel ve sosyal gelişmeler nedeniyle vardiyalı çalışma biçimleri giderek daha kaçınılmaz hale gelmektedir. Dünya genelinde, çalışan kişilerin yaklaşık %20’sinin istihdamının bir parçası olarak vardiyalı çalıştığı tahmin edilmektedir (4, 5).

Vardiyalı çalışma şekilleri, sabit veya dönüşümlü vardiya şeklinde temelde iki gruba ayrılır. Sabit vardiya sistemi, bir düzen içerisinde sürekli günün aynı saatinde (örneğin sabah, öğleden sonra, gece) başlayıp bir sonraki vardiya devresinden oluşur. Normal dışı bir durum gelişmediği sürece çalışanlar hep aynı vardiyada çalışırlar. Dolayısıyla vardiyalı çalışma türlerine örnek olarak sabah,

¹ Prof. Dr. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, pguzelozdemir@yahoo.com

² Arş. Gör. Dr. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, yavuzselimatan@gmail.com



eden ruhsal belirtilerin olması, olumsuz psikososyal çalışma ortamı ve düzensiz çalışma programları, araştırmaların vardiyalı çalışmanın bedensel ve ruhsal sağlık üzerindeki kesin etkilerini belirlemede başarısız olmasına yol açar. Bu da vardiyalı çalışmanın genetik, sosyal veya psikolojik savunmasızlık açısından bireysel duyarlılık temelinde ne ölçüde patojenik olduğu sorusunu gündeme getirir. Özellikle, belirli çalışma programları ve sağlık sonuçları arasında bildirilen korelasyonlar herhangi bir nedenselliğe işaret etmediğinden, vardiyalı çalışmanın daha yüksek psikiyatrik bozukluk insidansı ile ilişkili olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur (7).

Vardiyalı çalışma ile psikolojik bozukluklar arasındaki korelasyonların yaş, cinsiyet, vardiya programı türü, vardiyalı çalışmaya maruz kalma süresi ve ayrıca işle ilgili faktörler gibi çeşitli değişkenler tarafından belirlendiği görülmektedir. Düzensiz vardiya çalışanlarında değişen günlük ritimlere uyum sağlamaya çalışmak zorlaşır bu nedenle sosyal ilişkilerin sürdürülmesi daha zordur ve aile ilişkileri bozulur. Düzensiz çalışma programlarından kaynaklanan sosyal izolasyon ve gergin ilişkilerin ardından psikiyatrik ve psikosomatik bozukluklar gelişebilir. Her şeyden önce, çalışma programlarına bağlı olarak bedensel ve ruhsal sağlık sorunları geliştirmeyenlerin, geliştiren kişilerden psikolojik, tıbbi ve sosyal değişkenler açısından hangi yönlerden farklılaştığını açıklamalıyız. Bu konuda yapılan müdahaleler ise çoğu çalışanların vardiyasındaki sirkadiyen ve uyku-uyanıklık bozukluklarını tamamen hafifletemez. Bu önlemler her bir bireysel çalışma programına ve ortama uyarlanmalıdır. Ayrıca, bu önlemlerin riskleri ve faydaları, belirli sınırlamalar ışığında dikkatle değerlendirilmelidir (7). Bununla birlikte, aileden ve arkadaşlardan gelen sosyal destek, vardiyalı çalışmaya uyum sağlamaya ve bu istenmeyen sonuçlardan korunmaya katkıda bulunabilir.

KAYNAKLAR

1. Özdemir PG, Ökmen AC, Yılmaz O. Vardiyalı Çalışma Bozukluğu ve Vardiyalı Çalışmanın Ruhsal ve Bedensel Etkileri. *Current Approaches in Psychiatry*. 2018; 10(1): 71-83.
2. Knutsson A. Methodological aspects of shift-work research. *Chronobiology International*. 2004; 21(6):103.
3. Dall'Ora C, Ball J, Recio-Saucedo A, et al. Characteristics of shift work and their impact on employee performance and wellbeing: A literature review. *International Journal of Nursing Studies*. 2016;57:12-27.



4. Ferri P, Guadi M, Marcheselli L, et al. The impact of shift work on the psychological and physical health of nurses in a general hospital: a comparison between rotating night shifts and day shifts. *Risk Manag Healthc Policy*. 2016;9:203-211.
5. Shriane AE, Ferguson SA, Jay SM, et al. Sleep hygiene in shift workers: A systematic literature review. *Sleep Medicine Reviews*. 2020;53:101336. doi: 10.1016/j.smr.2020.101336.
6. Koç M. Vardiyalı Çalışma Sisteminin Çalışan Motivasyonu Üzerine Etkisi: Özel Güvenlik Personeli Üzerine Bir Uygulama. İstanbul Gelişim Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Yüksek lisans tezi. 2017.
7. Vogel M, Braungardt T, Meyer W, et al. The effects of shift work on physical and mental health. *J Neural Transm (Vienna)*. 2012;119(10):1121-1132. doi: 10.1007/s00702-012-0800-4.
8. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mellow M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *Journal of Biological Rhythms*. 2003; 18:80-90.
9. Boivin DB, Boudreau P. Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms. *Pathologie Biologie*. 2014;62(5):292-301. doi: 10.1016/j.patbio.2014.08.001.
10. Boivin DB, Boudreau P, Kosmadopoulos A. Disturbance of the Circadian System in Shift Work and Its Health Impact. *Journal of Biological Rhythms*. 2021;30: 7487304211064218.
11. Gök DK, Peköz MT, Aslan K. Vardiyalı Çalışma ve Vardiyalı Çalışma Sonucu Gelisen Uyku Bozuklukları: Tanisi, Bulguları ve Tedavisi/Shift Work and Shift Work Sleep Disorders: Denition, Symptoms and Treatment. *Journal of Turkish Sleep Medicine*. 2017; 4(1): 30.
12. Brown JP, Martin D, Nagaria Z, et al. Mental Health Consequences of Shift Work: An Updated Review. *Current Psychiatry Reports*. 2020;22(2):7. doi: 10.1007/s11920-020-1131.
13. Akerstedt T, Nordin M, Alfredsson L, et al. Sleep and sleepiness: impact of entering or leaving shiftwork – A prospective study. *Chronobiology International*. 2010;27:987-996.
14. Drake CL, Roehrs T, Richardson G, et al. Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep*. 2004;27:1453-1462.
15. Costa G. Shift work and health: current problems and preventive actions. *Safety and Health at Work*. 2010;1(2):112-123.
16. Caruso CC. Negative impacts of shiftwork and long work hours. *Rehabilitation Nursing*. 2014;39(1):16-25.
17. Nena E, Katsaouni M, Steiropoulos P, et al. Effect of shift work on sleep, health, and quality of life of health-care workers. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2018;22(1):29-34.
18. Henning J, Kieferdorf P, Moritz C, et al. Changes in cortisol secretion during shiftwork: Implications for tolerance to shiftwork. *Ergonomics*. 1998; 41(5): 610-621.
19. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FA. Circadian system, sleep and endocrinology. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2012;349:91-104.



20. Haus EL, Smolensky MH. Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night and sleep deprivation. *Sleep Medicine Reviews*. 2013;17:273–284.
21. Moon SH, Lee BJ, Kim SJ, et al. Relationship between thyroid stimulating hormone and night shift work. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*. 2016;28: 53.
22. Sathyanarayana SM, Gangadharaiah S. Night shift working and its impact on sleep quality, calorie intake, and serum thyroid stimulating hormone level among health-care workers in a tertiary hospital, Bengaluru. *National Journal of Physiology, Pharmacology and Pharmacology*. 2018;8:1330-1334.
23. Leso V, Vetrani I, Sicignano A, et al. The Impact of Shift-Work and Night Shift-Work on Thyroid: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(5):1527. doi: 10.3390/ijerph17051527.
24. Boscolo P, Youinou P, Theoharides TC, et al. Environmental and occupational stress and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2008; 7: 340–343.
25. Axelsson J, Lowden A, Kecklund G. Recovery after shift work: relation to coronary risk factors in women. *Chronobiology International*. 2006; 23:1115-1124.
26. Wyse CA, Celis Morales CA, Graham N, et al. Adverse metabolic and mental health outcomes associated with shiftwork in a population-based study of 277,168 workers in UK biobank. *Annals of Medicine*. 2017;49(5):411–420.
27. Tanaka R, Tsuji M, Tsuchiya T, et al. Association Between Work-Related Factors and Diet: A Review of the Literature. *Workplace Health & Safety*. 2019;67(3):137-145.
28. Lin YC, Hsiao TJ, Chen PC. Persistent rotating shift-work exposure accelerates development of metabolic syndrome among middle-aged female employees: a five-year follow-up. *Chronobiology International*. 2009; 26:740-755.
29. Gan Y, Yang C, Tong X, et al. Shift work and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Occupational and environmental medicine*. 2015;72(1):72-78. doi: 10.1136/oemed-2014-102150.
30. Çakmak KG, Kizil M. Vardiyalı Çalışan İşçilerde Beslenme Durumu, Uyku Kalitesi ve Metabolik Sendrom Arasındaki İlişki. *Journal of Nutrition and Dietetics*. 2018; 46. 10.33076/2018.BDD.319.
31. Su TC, Lin LY, Baker D. Elevated blood pressure, decreased heart rate variability and incomplete blood pressure recovery after a 12-hour night shift work. *Journal of Occupational Health*. 2008; 50: 380-386.
32. Newman AB, Spiekerman CF, Enright P, et al. Daytime sleepiness predicts mortality and cardiovascular disease in older adults. The Cardiovascular Health Study Research Group. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;48:115-123.
33. Puttonen S, Härmä M, Hublin C. Shift work and cardiovascular disease - pathways from circadian stress to morbidity. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2010;36(2):96-108. doi: 10.5271/sjweh.2894
34. Alfredsson L, Spetz CL, Theorell T. Type of occupation and near-future hospitalization for myocardial infarction and some other diagnoses. *International Journal of Epidemiology* 1985;14:378–388.



35. Cheng M, He H, Wang D, et al. Shift work and ischaemic heart disease: meta-analysis and dose-response relationship. *Occupational Medicine*. 2019;25;69(3):182-188. doi: 10.1093/occmed/kqz02
36. Wang XS, Armstrong ME, Cairns BJ, et al. Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence. *Occupational Medicine*. 2011;61(2):78-89. doi: 10.1093/occmed/kqr001.
37. Chen Y, Tan F, Wei L, et al. Sleep duration and the risk of cancer: a systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1149.
38. Yousef E, Mitwally N, Noufal N, et al. Shift work and risk of skin cancer: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2020;10(1):2012. doi: 10.1038/s41598-020-59035.
39. Nurminen T. Shift work and reproductive health. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1998;24:28-34.
40. McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, et al. Fetal death and work in pregnancy. *British Journal of Industrial Medicine*. 1988;45:148-157.
41. Stock D, Knight JA, Raboud J, et al. Rotating night shift work and menopausal age. *Human Reproduction*. 2019;34(3):539-548. doi: 10.1093/humrep/dey390
42. Berthelsen M, Pallesen S, Magerøy N, et al. Effects of psychological and social factors in shiftwork on symptoms of anxiety and depression in nurses: a 1-year follow-up. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2015;57:1127-1137.
43. Rahman SA, Marcu S, Kayumov L, et al. Altered sleep architecture and higher incidence of subsyndromal depression in low endogenous melatonin secretors. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2010; 260: 327-335.
44. Kang MY, Kwon HJ, Choi KH, et al. The relationship between shift work and mental health among electronics workers in South Korea: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188019.
45. Torquati L, Mielke GI, Brown WJ, et al. Shift Work and Poor Mental Health: A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *American Journal of Public Health*. 2019;109(11):e13-e20.
46. Selvi Y, Özdemir PG, Özdemir O, et al. Sağlık çalışanlarında vardiyalı çalışma sisteminin sebep olduğu genel ruhsal belirtiler ve yaşam kalitesi üzerine etkisi. *Dusunen Adam*. 2010; 23:238-243.
47. Albertsen K, Hannerz H, Nielsen ML, et al. Shift work and use of psychotropic medicine: a follow-up study with register linkage. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2020;46(4):350-355. doi: 10.5271/sjweh.3872.
48. Sarıcaoğlu F, Akıncı SB, Gözaçan A, et al. Gece ve gündüz vardiya çalışmasının bir grup anestezi asistanının dikkat ve anksiyete düzeyleri üzerine etkisi. *Türk Psikiyatri Derg*. 2005; 16:106-112.
49. Hall AL, Kecklund G, Leineweber C, et al. Effect of work schedule on prospective antidepressant prescriptions in Sweden: a 2-year sex-stratified analysis using national drug registry data. *BMJ Open*. 2019;9(1):e023247.



50. Ardekani ZZ, Kakooei H, Ayattollahi SM, et al. Prevalence of mental disorders among shift work hospital nurses in Shiraz, Iran. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2008; 11:1605–1609.
51. Pereira H, Fehér G, Tibold A, et al. The Impact of Shift Work on Occupational Health Indicators among Professionally Active Adults: A Comparative Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(21):11290.
52. Dorrian J, Heath G, Sargent C, et al. Alcohol use in shiftworkers. *Accident Analysis-Prevention*. 2017;99:395–400.
53. Ogeil R, Barger LK, Lockley SW, et al. Cross-sectional analysis of sleep-promoting and wake-promoting drug use on health, fatiguerelated error, and near-crashes in police officers. *BMJ Open*. 2018;8(9):e02204.
54. Booker LA, Sletten TL, Alvaro PK, et al. Exploring the associations between shift work disorder, depression, anxiety and sick leave taken amongst nurses. *Journal of Sleep Research*. 2019:e12872.
55. Chellappa SL, Morris CJ, Scheer F. Effects of circadian misalignment on cognition in chronic shift workers. *Scientific Reports*. 2019;9 (1):699.
56. Özdemir PG, Selvi Y, Özkol H, et al. The influence of shift work on cognitive functions and oxidative stres. *Psychiatry Research*. 2013;30:1219-1225.
57. Uehli K, Mehta AJ, Miedinger D, et al. Sleep problems and work injuries: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 2014;18(1):61-73. doi: 10.1016/j.smr.2013.01.004.
58. Raslear TG, Hursh SR, Van Dongen HP. Predicting cognitive impairment and accident risk. *Progress in Brain Research*. 2011;190:155–167.
59. Folkard S, Lombardi DA. Modeling the impact of the components of long work hours on injuries and “accidents”. *American Journal of Industrial Medicine*. 2006; 49:953–963.
60. Härmä M, Sallinen M, Ranta R, et al. The effect of an irregular shift system on sleepiness at work in train drivers and railway traffic controllers. *Journal of Sleep Research*. 2002; 11:141-151.
61. Nielsen HB, Larsen AD, Dyreborg J, et al. Risk of injury after evening and night work - findings from the Danish Working Hour Database. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2018;44(4):385-393. doi: 10.5271/sjweh.3737.
62. Colligan MJ, Rosa RR. Shiftwork effects on social and family life. *Occupational Medicine*. 1990;5:315-322.
63. Pisarski A, Lawrence SA, Bohle P, et al. Organizational influences on the work life conflict and health of shiftworkers. *Applied Ergonomics*. 2008;39:580-588.
64. Yao Y, Yao W, Wang W, et al. Investigation of risk factors of psychological acceptance and Burnout syndrome among nurses in China. *Journal Of Nursing Practice*. 2013;19(5):530-538. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/ijn.12103>
65. Maslach C, Leiter MP. Understanding the Burnout experience: recent research and its implications for psychiatry. *World Psychiatry*. 2016;15(2):103-111. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/wps.20311>



66. Vidotti V, Ribeiro RP, Galdino MJQ, et al. Burnout Syndrome and shift work among the nursing staff. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2018;9:26:e3022. doi: 10.1590/1518-8345.2550.3022
67. Ruggiero JS, Pezzino JM. Nurses' perceptions of the advantages and disadvantages of their shift and work schedules. *Journal of Nursing Administration*. 2006;36(10):450-453. doi: 10.1097/00005110-200610000-00004.
68. Uzoigwe CE, Sanchez Franco LC. Night shifts: chronotype and social jetlag. *BMJ*. 2018;361:k1666.
69. Khan WAA, Conduit R, Kennedy GA, et al. The relationship between shift-work, sleep, and mental health among paramedics in Australia. *Sleep Health*. 2020;6(3):330-337. doi: 10.1016/j.sleh.2019.12.002.



BÖLÜM 7

KÖRLÜK, SİRKADİYEN RİTİM UYKU BOZUKLUĞU VE TERAPÖTİK YAKLAŞIMLAR

Merve SUBAŞI¹

Muhammed BATUR²

GİRİŞ

Yasal tanıma göre körlük; tüm düzeltmelerle birlikte olağan görme gücünün 1/10' ine yani 20/200'lik görme keskinliğine ya da daha azına sahip olan ya da görme alanı yirmi derecelik açıyı aşmayan durumlara denmektedir. Tüm düzeltmelerle birlikte görme keskinliğinin 20/70 ile 20/200 arasında olmasına ise 'az görme' denir (1).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada 39 milyonu görme engelli olmak üzere toplam 285 milyon görme kusuruna sahip birey bulunmaktadır. Türkiye'de ise yapılan çalışmalar gelişmiş bir kayıt sisteminin olmaması yüzünden farklılık göstermekle birlikte en güncel çalışmalardan biri olan Boğaziçi Üniversitesi Görme Engelliler Teknoloji Laboratuvarı 2011 verilerine göre 400.000'dir (2).

Birçok biyolojik süreç sirkadiyen ritim adı verilen bir döngü tarafından düzenlenmektedir. Tamamen kör insanlarda (ışık hissi olmayan), sirkadiyen saate ışık girişi olmaması nedeniyle sirkadiyen süreçler senkronize olmayabilir (3). Hipotalamustaki suprakiazmatik nükleustaki (SKN) pacemaker ile 24 saatlik karanlık aydınlık döngü senkronize edilir. Mavi ışığa duyarlı melanopsin içeren retina gangliyon hücreleri retinohipotalamik yol (RHY) ile SKN'ye yansır (4). Tamamen kör bireylerin çoğunda işlevsel olmayan bir RHY vardır ve bu nedenle sir-

¹ Arş. Gör. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, mervesubas5@gmail.com

² Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, muhammedbatur@gmail.com



li olduğundan, maliyet de kararı etkileyebilir. Melatonin maliyeti yılda yaklaşık 50 ABD Doları veya daha az, tasimelton ise hastaya veya sigorta acentesine yılda 60 000 ABD Doları veya daha fazlaya mal olacaktır (38).

SONUÇ

Kör insanlarda ışığın olmaması, sirkadiyen senkronizasyonu bozar ve sirkadiyen ritimlerinin kademeli olarak kaymasına yol açar. Bu da uykuya geçememe, aşırı gündüz uykululuğu ve sonrasında da sosyal ve psikolojik problemlere yol açan uyku ve sirkadiyen ritim uyku uyanıklık bozukluklarına neden olur. Bunlardan en sık görülenlerinden biri de 24 saat olmayan uyku uyanıklık ritim bozukluğudur. Toplumda çok yaygın görülme de körler arasında bu bozukluk sık görülmektedir. Uyku günlüğü, aktigrafı ya da melatonin gibi ölçümlerle tanı doğrulanabilir. Tedavide davranışsal yaklaşımlar ve ilaç yaklaşımları birleştirilmelidir. Melatonin ve tasimelton güvenilir ve etkinliği gösterilmiş olan ilaç tedavileridir (4). İnsanları bu kadar etkileyen bir bozuklukta erken tanı ve etkili tedaviye erken başlamak, hayatta birçok alanda mücadele eden kör bireyler için çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Yıldız S, Gürler S. The Assessment of Information Levels of People with Visual Impairment in Terms of Their Disabled Rights- The Case of Ankara-. *Kırıkkale Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*. 2018; 8(1): 241-268.
2. Hebecci, M. T. Görme Engelli ve az gören bireyler için geliştirilen donanım ve yazılımlar. *Bilim, Eğitim, Sanat ve Teknoloji Dergisi (BEST Dergi)*. 2017; 1(2): 52-62.
3. Hankins MW, Peirson SN, Foster RG. Melanopsin: an exciting photopigment. *Trends Neurosci*. 2008; 31(1): 27-36.
4. Quera Salva MA, Hartley S, Léger D, et al. Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder in the Totally Blind: Diagnosis and Management. *Frontiers in Neurology*. 2017; 8. doi:10.3389/fneur.2017.00686
5. Lockley SW, Skene DJ, Arendt J, et al. Relationship between melatonin rhythms and visual loss in the blind. *J Clin Endocrinol MetaB*. 1997; 82(11): 3763-70.
6. Lockley SW, Skene DJ, Butler LJ, et al. Sleep and activity rhythms are related to circadian phase in the blind. *Sleep*. 1999; 22(5): 616-23.
7. Lockley SW, Dijk DJ, Kosti O, et al. Alertness, mood and performance rhythm disturbances associated with circadian sleep disorders in the blind. *J Sleep Res*. 2008; 17(2): 207-16.



8. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y. Isolation of melatonin and 5- methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands. *J Biol Chem.*1960; 235: 1992–7.
9. Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine.* 2005; 27(2):101–10. doi:10.1385/ENDO: 27:2:101
10. Alarma-Estrany P, Pintor J. Melatonin receptors in the eye: location, second Messenger sandrolein ocular physiology. *Pharmacol Ther.* 2007; 113(3): 507–22. doi:10.1016/j. pharmthera.2006.11.003
11. Launay JM, Lamaître BJ, Husson HP, et al. Melatonin synthesis by rabbit platelets. *Life Sci.* 1982; 31(14): 1487–94. doi:10.1016/0024-3205(82)90010-8
12. Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN, et al. International union of basic and clinical pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol Rev.* 2010; 62(3): 343–80. doi:10.1124/pr.110.002832
13. Mailliet F, Ferry G, Vella F, et al. Characterization of the melatonergic MT3 binding site on the NRH:quinone oxidoreductase 2 enzyme. *Biochem Pharmacol.* 2005; 71(1–2): 74–88. doi:10.1016/j. bcp.2005.09.030
14. Nosjean O, Ferro M, Coge F, et al. Identification of the melatonin-binding site MT3 as the quinone reductase 2. *J Biol Chem.* 2000; 275(40): 31311–7. doi:10.1074/jbc. M005141200
15. Lockley SW, Arendt J, Skene DJ. Visual impairment and circadian rhythm disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2007; 9(3): 301-314. DOI: 10.31887/DCNS.2007.9.3/slockley
16. Kleitman N. *Sleep and Wakefulness.* Chicago, Ill: University of Chicago Press; 1963.
17. Roelfsema, F. The influence of light on circadian rhythms. *Experientia* 1987; 43: 7-13.
18. Skene DJ, Lockley SW, Thapan K, et al. Effects of light on human circadian rhythms. *Reprod Nutr Dev.* 1999; 39: 295-304.
19. Flynn-Evans EE, Tabandeh H, Skene JD, et al. Circadian Rhythm Disorders and Melatonin Production in 127 Blind Women with and without Light Perception. *Journal of Biological Rhythms.* 2014; 29(3): 215–224.
20. Mistlberger RE, Skene DJ. Nonphotic entrainment in humans? *J Biol Rhythms.* 2005; 20: 339-352.
21. Mazzoni F, Novelli E, Strettoi E. Retinal ganglion cells survive and maintain normal dendritic morphology in a mouse model of inherited photoreceptor degeneration. *J Neurosci.* 2008; 28: 14282-14292.
22. Medeiros NE, Curcio CA. Preservation of ganglion cell layer neurons in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42: 795-803.
23. Zaidi FH, Hull JT, Peirson SN, et al. Short-wavelength light sensitivity of circadian pupillary and visual awareness in humans lacking an outer retina. *Curr Biol.* 2007; 17: 2122-2128
24. Tabandeh H, Lockley SW, BATTERY R, et al. Disturbance of sleep in blindness. *Am J Ophthalmol.* 1998; 126(5): 707–12. doi:10.1016/S0002-9394(98)00133-0
25. Lockley SW, Dressman MA, Licamele L, et al. Tasimelteon for non-24-hour sleep-wake disorder in totally blind people (SET and RESET): two multicentre, randomised,



- double-masked, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2015; 386(10005): 1754–64. doi:10.1016/ S0140-6736(15)60031-9
26. American Association of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders Version 3 (ICSD-3)*. Darien, IL: American Association of Sleep Medicine. 2014.
 27. Flynn-Evans EE, Lockley SW. A pre-screening questionnaire to predict non24-hour sleep-wake rhythm disorder (N24HSWD) among the blind. *J Clin Sleep Med*. 2016; 12(5): 703–10. doi:10.5664/jcsm.5800
 28. Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, et al. Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med*. 2000; 343 (15) : 1070–7. doi:10.1056/ NEJM 2000101 23431503
 29. Moog R, Endlich H, Hildebrandt G, et al. *Chronobiology & Chronomedicine: Basic Research and Applications*. Frankfurt am Main, Germany: Verlag Peter Lang; 1987:439-44
 30. Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, et al. for the Standards of Practice Committee of the AASM. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. *An American Academy of Sleep Medicine report. Sleep*. 2007; 30: 1445–1459
 31. Lewy AJ, Ahmed S, Jackson JM, et al. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int*. 1992; 9(5): 380–392.
 32. Cagnacci A, Elliott JA, Yen SS. Melatonin: a major regulator of the circadian rhythm of core temperature in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75(2): 447–52. doi:10.1210/jc.75.2.447
 33. Cajochen C, Kräuchi K, Wirz-Justice A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol*. 2003; 15(4): 432–7. doi:10.1046/j.1365-2826.2003.00989.x
 34. Cajochen C, Kräuchi K, Wirz-Justice A. The acute soporific action of daytime melatonin administration: effects on the EEG during wakefulness and subjective alertness. *J Biol Rhythms*. 1997; 12(6): 636–43. doi:10.1177/074873049701200619
 35. Eastman, C. Entraining the free-running circadian clocks of blind people. *The Lancet*. 2015; 386(10005): 1713–1714. doi:10.1016/s0140-6736(15)61451-9
 36. Rajaratnam SM, Polymeropoulos MH, Fisher DM, et al. Melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift: two randomised controlled multicentre trials. *Lancet*. 2009; 373(9662):482–91. doi:10.1016/S0140-6736(08)61812-7
 37. Ferguson SA, Rajaratnam SM, Dawson D. Melatonin agonists and insomnia. *Expert Rev Neurother*. 2010; 10: 305–18
 38. Tasimelteon (Hetlioz) for non-24-hour sleep-wake disorder. *Med Lett Drugs Ther*. 2014; 56: 34–35.



BÖLÜM 8

SOSYAL JETLAG

Sakine AKTAŞ¹

GİRİŞ

Sosyal Jetlag (SJL), bireylerin performans gerektiren günlerde sosyal saatleri ile sirkadiyen saatleri arasında uyumsuzluk yaşamaları ve boş günlerde sirkadiyen saatlerinin gereklerine uymaları sonucu oluşan bir tablodur. SJL'nin isimlendirilmesinde meridyenler arası seyahat olarak bilinen jetlag benzerliği etkili olmuştur. SJL'de seyahat jetlagına benzer şekilde fakat konum değiştirmeksizin, bireyler görevleri gereği sosyal saatin etkisindeki programlı günler ile sirkadiyen saatin etkisindeki boş günlerde saat dilimleri arasında seyahat ederler. Bireyler sirkadiyen saatin önemsenmediği programlı günlerde genellikle çalar saat ya da ilaçlardan yardım alırlar. Boş günlerde ise hem uykuya dalma hem de uykudan uyanma sirkadiyen saatin kontrolündedir (1). SJL her ne kadar seyahatle oluşan jetlaga benzese de, seyahat jetlagı geçici bir durumdur ve her meridyen değişikliği için 1 günü bulmak kaydıyla zamanla uyum süreci gelişmektedir. SJL'de ise durum kroniktir ve kişinin performans ve boş günleri arasındaki bu hizalama sorunu birçok bedensel ve ruhsal tehlike barındırmaktadır (2).

SOSYAL JETLAG KAVRAMI VE TARİHÇESİ

İnsanların günlük yaşamları güneş saati, sirkadiyen(biyolojik) saat ve sosyal saat olarak adlandırılan üç saat tarafından kontrol edilir. En iyi bildiğimiz saat, yerel saati temsil eden sosyal saattir. Sosyal saat, diğer kişilerle uyumlu bir şekilde etkileşime izin veren ve okul, iş, ulaşım araçları ve mağaza açılış saatleri gibi

¹ Uzm. Dr., SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, sakine.alkan@gmail.com,



reylere belirlenmesi önemlidir. Bu bireyler için eğitim öğretim sisteminde düzenlemeler yapılması veya ek uygulamalar geliştirilmesi akademik performansta iyileşmeye katkı sağlayabilir (15, 20).

SONUÇ

Sanayileşmenin getirdiği ağır yük altındaki modern toplumlarda bireyler, iş ve sorumluluklarını yerine getirmek amacıyla gerekirse çalar saat ve ilaç gibi yardımlar alarak sirkadiyen saatlerini görmezden gelmek zorunda kalmaktadırlar. Ayrıca iş ortamlarında gün ışığından yararlanılamaması, yapay ışık kullanımının artması, yeme alışkanlıkları, kronotip ve vardiyalı çalışma gibi pek çok faktör bireylerin performans ve boş günleri arasında yaşadıkları SJL'ye katkı sağlamaktadır. Uzun zamandır insan hayatını etkileyen bir sorun olan SJL'nin tanımlanması ise 2012 yılı gibi oldukça yakın bir dönemde olmuştur ve hakkında oldukça az veri bulunmaktadır. Kronik bir durum olan SJL'nin, bedensel, ruhsal ve davranışsal sorunlar yaratması nedeniyle, hem muzdarip bireyler hem de sağlık çalışanları tarafından farkedilmesi ve bu konuda önlemler alınması önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Roenneberg T, Pilz LK, Zerbini G, et al. Chronotype and Social Jetlag: A (Self-) Critical Review. *Biology*. 2019;8(3):54.
2. Wittmann M, Dinich J, Mellow M, et al. Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiology international*.2006;23(1-2):497-509.
3. Roenneberg T. Internal Time: Chronotypes, Social Jet Lag, and Why You're So Tired. *Harvard University Press*. 2012.
4. Williams GE. Geological constraints on the precambrian history of earth's rotation and the moon's orbit. *Reviews of Geophysics*. 2000; 38: 37-59.
5. Foster RG, Peirson SN, Wulff K, et al. Sleep and circadian rhythm disruption in social jetlag and mental illness. *Progress in molecular biology and translational science*. 2013; 119: 325-346.
6. Roenneberg T, Allebrandt KV, Mellow M, et al. Social jetlag and obesity. *Current Biology*. 2012;22(10): 939-943.
7. Scheffler T, Kyba C. Measuring social jetlag in Twitter data. In *Proceedings of the International AAAI Conference on Web and Social Media*. 2016;10(1):675-678.
8. Koopman AD, Rauh SP, Van't Riet E, et al. The association between social jetlag, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus in the general population: the new Hoorn study. *Journal of biological rhythms*.2017;32(4):359-368.



9. Islam Z, Akter S, Kochi T, et al. Association of social jetlag with metabolic syndrome among Japanese working population: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Sleep Medicine*.2018;51: 53-58.
10. Levandovski R, Dantas G, Fernandes LC, et al. Depression scores associate with chronotype and social jetlag in a rural population. *Chronobiology international*.2011;28(9):771-778.
11. Chakradeo PS, Keshavarzian A, Singh S, et al. Chronotype, social jet lag, sleep debt and food timing in inflammatory bowel disease. *Sleep medicine*.2018; 52:188-195.
12. McGowan NM, Voinescu BI, Coogan AN. Sleep quality, chronotype and social jetlag differentially associate with symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Chronobiology international*.2016;33(10):1433-1443.
13. McGowan NM, Uzoni A, Faltraco F, et al. The impact of social jetlag and chronotype on attention, inhibition and decision making in healthy adults. *Journal of Sleep Research*.2020; 29(6): e12974.
14. Mathew GM, Li X, Hale L, et al. Sleep duration and social jetlag are independently associated with anxious symptoms in adolescents. *Chronobiology international*.2019;36(4): 461-469.
15. Damar A. Özerk öğrenme, günlük ritim, sosyal jetlag ve ortalama uyku süresi ile fen başarısı arasındaki ilişki. *Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi*. 2016:72-78
16. Uzunay AŞ, Kalfaoğlu S, Akgemci T. Sosyal Jet-Lag Sendromu üzerine bir değerlendirme. *Sosyal Araştırmalar ve Yönetim Dergisi*.2020;(1):53-61.
17. Zerón-Rugerio MF, Cambras T, Izquierdo-Pulido M. Social Jet Lag Associates Negatively with the Adherence to the Mediterranean Diet and Body Mass Index among Young Adults. *Nutrients*.2019;11(8):1756.
18. Putilov AA, Verevkin EG. Simulation of the ontogeny of social jet lag: a shift in just one of the parameters of a model of sleep-wake regulating process accounts for the delay of sleep phase across adolescence. *Frontiers in Physiology*.2018:1529.
19. Özdemir PG, Ökmen AC, Yılmaz O. Vardiyalı Çalışma Bozukluğu ve Vardiyalı Çalışmanın Ruhsal ve Bedensel Etkileri. *Psikiyatride Guncel Yaklaşımlar*.2018;10(1):71-83.
20. de Medeiros Lopes XDF, Araújo MFS, Lira NDCC, et al. Social, Biological and Behavioral Factors Associated with Social Jet Lag and Sleep Duration in University Students from a Low Urbanized City. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*.2022;15:11.



BÖLÜM 9

KRONOBİYOLOJİ VE RUHSAL HASTALIKLAR

Ezgi ÇANKAYA¹
Mahmut BULUT²

GİRİŞ

‘Sirkadiyen’ terimi ilk olarak 1959’da Franz Halberg tarafından kullanılmıştır: Çevresel faktörlerden korunmuş, sabit koşullara bağlı olarak meydana gelir ve yaklaşık bir günü ifade etmek için kullanılır (1). Kronobiyojoloji ise tüm canlılarda sirkadiyen ritimler ve biyolojik süreçler yoluyla günde yaklaşık 24 saatte meydana gelen hayati reaksiyonların temel prensiplerini tanımlamayı amaçlamaktadır (2). Organizmanın fizyolojik işleyişinin dış çevre ile uyum halinde çalışması ve farklı koşullarda ritmik fonksiyonları sürdürmesi fiziksel ve ruhsal sağlık için gereklidir. Psikiyatrik bozuklukların sirkadiyen ritim ile ilişkili olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Ruhsal hastalıklardan özellikle majör depresif bozukluk (MDB), bipolar bozukluk ve şizofreni gibi hastalıkların başlıca özelliklerinden bazıları anormal uyku-uyanıklık, iştah ve sosyal ritimlerle ilgili anormalliklerdir. Dünya çapında psikiyatrik bozukluklar nedeniyle yatan hasta grubu hastane yataklarının %25’ inden fazlasını oluşturmaktadır ve hastalardaki düzensiz uyku-uyanıklık döngüleri, yatarak bakım seçiminde en çok belirtilen nedendir (3). Bu nedenle, sirkadiyen bozulma ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki tıbbi açıdan önem taşıyan bir konudur. Sirkadiyen ritim anormalliği, neredeyse tüm psikiyatrik bozuklukların ortak bir tezahürüdür. Psikiyatrik bozukluklarda sirkadiyen ritimle ilgili en sık görülen ve çalışılan bozulmuş mekanizmalar melatonergic sistem ve hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksen

¹ Arş. Gör. Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, mail:ezgcnkya@gmail.com

² Prof. Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, drmahmutbulut@yahoo.com



KAYNAKLAR

1. Halberg F, Cornélissen G, Katinas G, et al. Transdisciplinary unifying implications of circadian findings in the 1950s. *Journal of circadian rhythms*. 2003; 1.1: 1-61.
2. Roenneberg, Till, Klerman, EB. Chronobiology, *Somnologie*. 2019; 23.3: 142-146.
3. Wirz-Justice A, Bromundt V, Cajochen C. "Circadian disruption and psychiatric disorders: the importance of entrainment." *Sleep Medicine Clinics*. 2009; 4.2: 273-284.
4. LI, Jun Z, Bunney BG, et al. Circadian patterns of gene expression in the human brain and disruption in major depressive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013; 110.24: 9950-9955.
5. Takao T, Tachikawa H, Kawanishi Y, et al. CLOCK gene T3111C polymorphism is associated with Japanese schizophrenics: a preliminary study. *European Neuropsychopharmacology*. 2007; 17.4: 273-276.
6. Kirlioglu, Seren S, Balcioglu YH. Chronobiology revisited in psychiatric disorders: from a translational perspective. *Psychiatry Investigation*. 2020; 17.8: 725.
7. World Health Organization, et al. *Depression and other common mental disorders: global health estimates*. World Health Organization. 2017.
8. Wirz-Justice A, Tobler I, Kafka MS, et al. Sleep deprivation: effects on circadian rhythms of rat brain neurotransmitter receptors. *Psychiatry research*. 1981; 5.1: 67-76.
9. Simon RD. Shift Work Disorder: Clinical Assessment and Treatment Strategies. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2012; 73.6: 26502.
10. Wulff K, Gatti S, Wettstein JG, et al. Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2010; 11.8: 589-599.
11. Stubbs B, Wu YT, Prina AM, et al. A population study of the association between sleep disturbance and suicidal behaviour in people with mental illness. *Journal of psychiatric research*. 2016; 82: 149-154.
12. Pillai V, Kalmbach, DA, Ciesla JA. meta-analysis of electroencephalographic sleep in depression: evidence for genetic biomarkers. *Biological psychiatry*. 2011; 70.10: 912-919.
13. Ohayon MM, Hong SC. Prevalence of major depressive disorder in the general population of South Korea. *Journal of psychiatric research*. 2006; 40.1: 30-36.
14. Oenning, NSX, Ziegelmann PK, De Goulart BNG et al. Occupational factors associated with major depressive disorder: a Brazilian population-based study. *Journal of affective disorders*. 2018; 240: 48-56.
15. Lee A, Myung, SK, Cho JJ, et al. Night shift work and risk of depression: meta-analysis of observational studies. *Journal of Korean Medical Science*. 2017; 32.7: 1091-1096.
16. Emens J, Lewy A, Kinzie JM, et al. Circadian misalignment in major depressive disorder. *Psychiatry research*. 2009; 168.3: 259-261.
17. Shafii M, MacMillan DR, Key MP, et al. Nocturnal serum melatonin profile in major depression in children and adolescents. *Archives of general psychiatry*. 1996; 53.11: 1009-1013.



18. Hasler BP, Buysse DJ, Kupfer DJ, et al. Phase relationships between core body temperature, melatonin, and sleep are associated with depression severity: further evidence for circadian misalignment in non-seasonal depression. *Psychiatry research*. 2010; 178.1: 205-207.
19. Herbert J, Goodyer IM, Grossman AB, Hastings, et al. Do corticosteroids damage the brain. *Journal of neuroendocrinology*. 2006; 18.6: 393-411.
20. Dumbell R, Matveeva O, Oster H. Circadian clocks, stress, and immunity. *Frontiers in endocrinology*. 2016; 7: 37.
21. Carroll BJ, Martin FIR, Davies B. Resistance to suppression by dexamethasone of plasma 11-OHCS levels in severe depressive illness. *Br Med J*. 1968; 3.5613: 285-287.
22. Carvalho LA, Garner BA, Dew T, et al. Antidepressants, but not antipsychotics, modulate GR function in human whole blood: an insight into molecular mechanisms. *European Neuropsychopharmacology*. 2010; 20.6: 379-387.
23. Raison CL, Miller AH. Is depression an inflammatory disorder?. *Current psychiatry reports*. 2011; 13.6: 467-475
24. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*. 2013; 246: 199-229.
25. Pasco JA, Nicholson GC, Williams LJ, et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *The British Journal of Psychiatry*. 2010; 197.5: 372-377.
26. Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. *Biological psychiatry*. 2016; 80.1: 40-52.
27. Richter CP. Biological clocks in medicine and psychiatry. 1965.
28. Sou tre E, Salvati E, Belugou JL, et al. Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiatry research*. 1989; 28.3: 263-278.
29. Hall P, Spear, FG, Stirland D. Diurnal variation of subjective mood in depressive states. *The Psychiatric Quarterly*. 1964; 38.1: 529-536
30. Wehr TA, Wirz-Justice A. Circadian rhythm mechanisms in affective illness and in antidepressant drug action. *Pharmacopsychiatry*. 1982; 15.01: 31-39.
31. Faedda GL, Tondo L, Teicher MH, Baldessarini, et al. Seasonal mood disorders: patterns of seasonal recurrence in mania and depression. *Archives of general psychiatry*. 1993; 50.1: 17-23.
32. Plante DT, Winkelman JW. Sleep disturbance in bipolar disorder: therapeutic implications. *American Journal of Psychiatry*. 2008; 165.7: 830-843.
33. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *American journal of psychiatr*. 2008; 165.7: 820-829.
34. Kaplan KA, McGlinchey EL, Soehner A, et al. Hypersomnia subtypes, sleep and relapse in bipolar disorder. *Psychological medicine*. 2015; 45.8: 1751-1763.
35. Boudebesse C, Geoffroy PA, Bellivier F, et al. Correlations between objective and subjective sleep and circadian markers in remitted patients with bipolar disorder. *Chronobiology international*. 2014; 31.5: 698-704.



36. Geoffroy PA. Clock genes and light signaling alterations in bipolar disorder: when the biological clock is off. *Biological psychiatry*. 2018; 84.11: 775-777.
37. Sylvia LG, Chang WC, Kamali M, et al. Sleep disturbance may impact treatment outcome in bipolar disorder: a preliminary investigation in the context of a large comparative effectiveness trial. *Journal of Affective Disorders*. 2018; 225: 563-568.
38. Nováková M, Praško J, Látalová K, et al. The circadian system of patients with bipolar disorder differs in episodes of mania and depression. *Bipolar disorders*. 2015; 17.3: 303-314.
39. Kennedy SH, Tighe S, Brown GM, et al. Melatonin and cortisol” switches” during mania, depression, and euthymia in a drug-free bipolar patient. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 1989.
40. Livianos L, Sierra P, Arques S, et al. Is melatonin an adjunctive stabilizer. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2012; 66.1: 82-83.
41. Le-Niculescu H, Patel SD, Bhat M, et al. Convergent functional genomics of genome-wide association data for bipolar disorder: Comprehensive identification of candidate genes, pathways and mechanisms. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2009; 150.2: 155-181
42. Coque L, Mukherjee S, Cao JL, et al. Specific role of VTA dopamine neuronal firing rates and morphology in the reversal of anxiety-related, but not depression-related behavior in the Clock Δ 19 mouse model of mania. *Neuropsychopharmacology*. 2011; 36.7: 1478-1488.
43. Gekakis N, Staknis D, Nguyen HB, et al. Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science*. 1998; 280.5369: 1564-1569.
44. Walker WH, Walton JC, DeVries AC, et al. Circadian rhythm disruption and mental health. *Translational psychiatry*. 2020; 10.1: 1-13
45. Pawlak J, Dmitrzak-Weglarz M, Maciukiewicz M, et al. Suicidal behavior in the context of disrupted rhythmicity in bipolar disorder—Data from an association study of suicide attempts with clock genes. *Psychiatry research*. 2015; 226.2-3: 517-520.
46. Sigitova E, Fišar Z, Hroudová J, et al. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2017; 71.2: 77-103
47. Girshkin L, Matheson SL, Shepherd AM, et al. Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 49: 187-206.
48. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2009; 116.3: 214-217.
49. Bai YM, Su TP, Li CT, et al. Comparison of pro-inflammatory cytokines among patients with bipolar disorder and unipolar depression and normal controls. *Bipolar disorders*. 2015; 17.3: 269-277
50. Young DM. Psychiatric morbidity in travelers to Honolulu, Hawaii. *Comprehensive Psychiatry*. 1995; 36.3: 224-228



51. Pinho M, Sehmbi M, Cudney LE, et al. The association between biological rhythms, depression, and functioning in bipolar disorder: a large multi-center study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2016; 133.2: 102-108.
52. Machado-Vieira R, Kapczinski F, Soares JC. Perspectives for the development of animal models of bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2004; 28.2: 209-224.
53. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, et al. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar. 1. Baskı. *Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları*. 2007; 500.
54. Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *American journal of medical genetics*. 2000; 97.1: 12-17
55. Cosgrave J, Wulff K, Gehrman P. Sleep, circadian rhythms, and schizophrenia: where we are and where we need to go. *Current opinion in psychiatry*. 2018; 31.3: 176-182.
56. Peirson SN, Foster RG. Sleep and circadian rhythm disruption in psychosis. 2015.
57. Wulff K, Dijk DJ, Middleton B, et al. Sleep and circadian rhythm disruption in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 2012; 200.4: 308-316.
58. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophrenia bulletin*. 2009; 35.3: 549-562
59. Takao T, Tachikawa H, Kawanishi Y, et al. CLOCK gene T3111C polymorphism is associated with Japanese schizophrenics: a preliminary study. *European Neuropsychopharmacology*. 2007; 17.4: 273-276
60. Boivin DB. Circadian rhythms and clock genes in psychotic disorders. *Israel Journal of Psychiatry*. 2010; 47.1: 27.
61. Sasidharan A, Kumar S, Nair AK, et al. Further evidences for sleep instability and impaired spindle-delta dynamics in schizophrenia: a whole-night polysomnography study with neuroloop-gain and sleep-cycle analysis. *Sleep Medicine*. 2017; 38: 1-13.
62. Chan MS, Chung KF, Yung KP, et al. Sleep in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings in case-control studies. *Sleep medicine reviews*. 2017; 32: 69-84.
63. Li SX, Lam SP, Zhang J, et al. Sleep disturbances and suicide risk in an 8-year longitudinal study of schizophrenia-spectrum disorders. *Sleep*. 2016; 39.6: 1275-1282.
64. Anderson G, Maes M. Melatonin: an overlooked factor in schizophrenia and in the inhibition of anti-psychotic side effects. *Metabolic brain disease*. 2012; 27.2: 113-119.



65. Yates NJ. Schizophrenia: the role of sleep and circadian rhythms in regulating dopamine and psychosis. *Reviews in the Neurosciences*. 2016; 27.7: 669-687.
66. Witkovsky P. Dopamine and retinal function. *Documenta ophthalmologica*. 2004; 108.1: 17-39.
67. Gorfine T, Assaf Y, Goshen-Gottstein Y, et al. Sleep-anticipating effects of melatonin in the human brain. *Neuroimage*. 2006; 31.1: 410-418.
68. Onaolapo AY, Aina OA, Onaolapo OJ. Melatonin attenuates behavioural deficits and reduces brain oxidative stress in a rodent model of schizophrenia. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017; 92: 373-383.
69. Zhang, J, Liao G, Liu C, et al. The association of CLOCK gene T3111C polymorphism and hPER3 gene 54-nucleotide repeat polymorphism with Chinese Han people schizophrenics. *Molecular biology reports*. 2011; 38.1: 349-354
70. Mittal VA, Walker EF. Minor physical anomalies and vulnerability in prodromal youth. *Schizophrenia research*. 2011; 129.2-3: 116-121
71. Oyewumi LK. Jet lag and relapse of schizoaffective psychosis despite maintenance clozapine treatment. *The British Journal of Psychiatry*. 1998; 173.3: 268-268
72. Ho RT, Fong TC, Wan AH, et al. Associations between diurnal cortisol patterns and lifestyle factors, psychotic symptoms, and neurological deficits: a longitudinal study on patients with chronic schizophrenia. *Journal of psychiatric research*. 2016; 81: 16-22
73. Cox RC, Olatunji BO. A systematic review of sleep disturbance in anxiety and related disorders. *Journal of anxiety disorders*. 2016; 37: 104-129.
74. Kalmbach DA, Pillai V, Cheng P, et al. Shift work disorder, depression, and anxiety in the transition to rotating shifts: the role of sleep reactivity. *Sleep medicine*. 2015, 16.12: 1532-1538.
75. Mesa F, Beidel DC, Bunnell BE. An examination of psychopathology and daily impairment in adolescents with social anxiety disorder. *PloS one*. 2014; 9.4: e93668
76. Cox RC, Olatunji BO. Circadian rhythms in obsessive-compulsive disorder: recent findings and recommendations for future research. *Current Psychiatry Reports*. 2019; 21.7: 1-5.
77. Spanagel R, Pendyala G, Abarca C, et al. The clock gene Per2 influences the glutamatergic system and modulates alcohol consumption. *Nature medicine*. 2005; 11.1: 35-42



BÖLÜM 10

DAVRANIŞSAL BAĞIMLILIKLAR VE SİRKADİYEN TERCİHLER

Şuheda TAPAN ÇELİKKALELİ¹

Pınar GÜZEL ÖZDEMİR²

DAVRANIŞSAL BAĞIMLILIKLAR

Bağımlılık sözcüğü maddelerin zorlantılı bir biçimde alışkanlık olarak kullanımı ve bununla ilişkili ağır sorunları tanımlamak için kullanılmaktadır. Araştırmacılar yakın zamanda belirli davranışların alkol-madde bağımlılığına benzediğini fark etmiş ve bu davranışların da ‘davranışsal’ bağımlılık olarak düşünülmesini gerektirdiğini belirtmişlerdir (1). Davranışsal bağımlılık psiko-sosyal, fiziksel ve ekonomik olumsuz sonuçlarına rağmen aşırı ve tekrarlayan davranış, davranışı gerçekleştirme yönelik aşırı istek (craving), davranış üzerinde öz kontrol kaybı ve davranışa katılmadan önce görülen dürtü ya özlem duyma olarak tanımlanabilir (2).

Davranışsal bağımlılıklar ve alkol-madde bağımlılıkları; klinik görünüm, komorbidite, tolerans gelişimi, ortak genetik özellikler, nörobiyolojik mekanizmalar, olumsuz sonuçları ve tedavi yanıtı gibi birçok alanda benzerlik göstermektedir. Her iki grupta da başlangıç yaşı ergenlik ya da genç erişkinlik dönemidir ve bu yaş gruplarında görülme olasılığı ileri yaş erişkinliğe oranla daha fazladır (3). Davranışsal bağımlılıklar da tıpkı alkol-madde bağımlılığı gibi kronik seyirlidir ve relapslarla seyreder (4).

Davranışsal bağımlılık olarak tartışılan tanılar; kumar oynama bozukluğu, internet bağımlılığı, internette oyun oynama bozukluğu, akıllı cep telefonu ba-

¹ Uzm. Dr., SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, suhedatapan@gmail.com,

² Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, pguzelozdemir@yahoo.com



etkilediği gösterilmiş, akşam tipi kişilerin sabah tipi kişilere göre daha yüksek stres seviyeleri ve daha düşük uyku kalitesine sahip oldukları bulunmuştur (54).

SONUÇ

Yapılan çalışmalar neticesinde akşam kronotipe sahip olmanın davranışsal bağımlılıklar açısından da tıpkı alkol-madde bağımlılıklarında olduğu gibi risk oluşturduğu bulunmuştur. Tüm bu bulgular göz önüne alındığında davranışsal bağımlılık tedavisinde bilişsel davranışçı tekniklerin yanında hastalarda kronotip tercihlerin belirlenmesi ve hastaya uyku düzenlenmesi ile ilgili ya da akşam saatlerindeki boş vakti değerlendirmekle ilgili uygun tekniklerin öğretilmesinin davranışsal bağımlılık tedavisinin başarısını artırabileceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Yau YHC, Potenza MN. Gambling disorder and other behavioral addictions: Recognition and treatment. *Harv. Rev. Psychiatry*. 2015; 23(2): 134–146.
2. Olsen CM. Natural Rewards, Neuroplasticity and Non-Drug Addictions. *Neuropharmacology*. 2011; 61(7): 1109–1122.
3. Chambers RA, Potenza MN. Neurodevelopment, Impulsivity, and Adolescent Gambling. *Journal of Gambling Studies*. 2013; 19(1).
4. Slutske WS. Natural recovery and treatment-seeking in pathological gambling: results of two U.S. national surveys. *Am. J. Psychiatry*. 2006; 163(2): 297–302
5. Menchon JM, Mestre-Bach G, Stewart T, et al. An overview of gambling disorder: from treatment approaches to risk factors. *F1000Research*. 2018; 7 : 434.
6. Güleç G, Köşger F, and Eşsizoğlu A. DSM-5'te Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Alcohol and Substance Use Disorders in DSM-5. *Psikiyatr. Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches Psychiatry*. 2015; 7(4): 448–460.
7. Köroğlu E. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan çev. Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 2013.
8. Young KS, Internet Addiction: A New Clinical Phenomenon and Its Consequences. *Am. Behav. Sci*. 2004; 48(4):402–415.
9. Kültegin Ö. *İnternet Bağımlılığı - İnternetin Psikolojisini Anlamak ve Bağımlılıkla Başa Çıkmak*. İstanbul: İş Bankası Kültür Yayınları. 2014.
10. Dalbudak E, Evren C, Aldemir S, et al. The impact of sensation seeking on the relationship between attention deficit/hyperactivity symptoms and severity of Internet addiction risk. *Psychiatry Res*. 2015; 228(1):156–161.
11. Ko CH, Yen JY, Yen CF, et al. The association between Internet addiction and psychiatric disorder: A review of the literature. *European Psychiatry*. 2012; 27(1): 1–8.



12. Shaw M and Black DW, Internet addiction: Definition, assessment, epidemiology and clinical management. *CNS Drugs*. 2008; 22(5): 353–365.
13. Bozkurt H, Şahin S, and Zoroğlu S. İnternet Bağımlılığı: Güncel Bir Gözden Geçirme. *J. Contemp. Med*. 2016; 6(3): 235–247.
14. Aydın A, Selvi Y, Beşiroğlu L. Kronobiyoloji ve Duygudurum Bozuklukları. *Psikiyatr. Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches Psychiatry*. 2011; 3(3): 368–385.
15. Tankova I, Adan A, and Buela-Casal G. Circadian typology and individual differences. A review. *Pers. Individ. Dif*. 1994; 16(5): 671–684.
16. Selvi Y, Aydın A, Boysan M, et al. Associations between chronotype, sleep quality, suicidality, and depressive symptoms in patients with major depression and healthy controls. *Chronobiol. Int*. 2010; 27 (9–10): 1813–1828.
17. Adan A, Archer SN, Hidalgo MN, et al. Circadian typology: A comprehensive review. *Chronobiology International*. 2012; 29(9): 1153–1175.
18. Nakade M, Takeuchi H, Kurotani M, et al. Effects of meal habits and alcohol/cigarette consumption on morningness-eveningness preference and sleep habits by Japanese female students aged 18–29. *J. Physiol. Anthropol*. 2009; 28(2): 83–90.
19. Conroy DA, Hairston IS, Arnedt JT, et al. Dim light melatonin onset in alcohol-dependent men and women compared with healthy controls. *Chronobiol. Int*. 2012; 29(1): 35–42.
20. Sjöholm LK, Kovanen L, Saarikoski ST, et al. CLOCK is suggested to associate with comorbid alcohol use and depressive disorders. *J. Circadian Rhythms*. 2010; 8: 1.
21. Staddon P. Mental health problems who use alcohol to self-medicate. *Ment Heal. Today*. 2013; 16.
22. Hasler BP and Clark DB. Circadian misalignment, reward-related brain function, and adolescent alcohol involvement. *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2013; 37(4): 558–565.
23. Touitou Y. Adolescent sleep misalignment: a chronic jet lag and a matter of public health. *J. Physiol. Paris*. 2013; 107(4): 323–326.
24. Foster RG, Peirson SN, Wulff K, et al. Sleep and circadian rhythm disruption in social jetlag and mental illness. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci*. 2013; 119: 325–346.
25. Akhisaroglu M, Kurtuncu M, Manev H, et al. Diurnal rhythms in quinpirole-induced locomotor behaviors and striatal D2/D3 receptor levels in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2005; 80(3): 371–377.
26. Sleipness EP, Sorg BA, and Jansen HT. Diurnal differences in dopamine transporter and tyrosine hydroxylase levels in rat brain: dependence on the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res*. 2007; 1129(1): 34–42.
27. Weber M, Lauterburg T, Tobler I, et al. Circadian patterns of neurotransmitter related gene expression in motor regions of the rat brain. *Neurosci. Lett*. 2004; 358(1): 17–20.
28. Abarca C, Albrecht U, and Spanagel R. Cocaine sensitization and reward are under the influence of circadian genes and rhythm. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2002; 99(13): 9026–9030.
29. McClung CA. Circadian rhythms, the mesolimbic dopaminergic circuit, and drug addiction. *ScientificWorldJournal*. 2007; 7(2): 194–202.



30. Luo AH and Aston-Jones G. Circuit projection from suprachiasmatic nucleus to ventral tegmental area: a novel circadian output pathway. *Eur. J. Neurosci.* 2009; 29(4): 748–760.
31. Morgan PT, Pace-Schott EF, Sahul ZH, et al. Sleep, sleep-dependent procedural learning and vigilance in chronic cocaine users: Evidence for occult insomnia. *Drug Alcohol Depend.* 2006; 82(3): 238–249.
32. Zhabenko N, Wojnar M, and Brower KJ. Prevalence and correlates of insomnia in a polish sample of alcohol-dependent patients. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2012; 36(9): 1600–1607.
33. Kivelä L, Papadopoulos MR, and Antypa N. Chronotype and Psychiatric Disorders. *Curr. sleep Med. reports.* 2018; 4(2): 94–103.
34. Vollmer C, Michel U, and Randler C. Outdoor light at night (LAN) is correlated with eveningness in adolescents. *Chronobiol. Int.* 2012; 29(4): 502–508.
35. Shochat T, Flint-Bretler O, and Tzischinsky O. Sleep patterns, electronic media exposure and daytime sleep-related behaviours among Israeli adolescents. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* 2010; 99(9): 1396–1400.
36. Randler C, Horzum MB, and Vollmer C. Internet Addiction and Its Relationship to Chronotype and Personality in a Turkish University Student Sample. *Social Science Computer Review.* 2013; 32(4): 484–495.
37. Horzum MB and Demirhan E. The role of chronotype on Facebook usage aims and attitudes towards Facebook and its features. *Comput. Human Behav.* 2017; 73: 125–131.
38. Horzum MB, Canan Güngören Ö, and Gür Erdoğan D. The influence of chronotype, personality, sex, and sleep duration on Facebook addiction of university students in Turkey. *Biol. Rhythm Res.* 2021; 1-11.
39. Randjelovic P, Stojiljkovic N. Problematic Smartphone Use, Screen Time and Chronotype Correlations in University Students. *Eur. Addict. Res.* 2021; 27(1): 67–74
40. Müller A, Mitchell JE, and De Zwaan M. Compulsive buying. *Am. J. Addict.* 2015; 24(2): 132–137.
41. Billieux J, Rochat L, Rebetez MML, et al. Are all facets of impulsivity related to self-reported compulsive buying behavior ?. *Pers. Individ. Dif.* 2008; 44(6): 1432–1442.
42. Zhang C, Brook JS. Compulsive Buying and Quality of Life: An Estimate of the Monetary Cost of Compulsive Buying among Adults in Early Midlife. *Psychiatry Res.* 2017; 252: 208.
43. Albertella L, Rotaru K, Christensen E, et al. The Influence of Trait Compulsivity and Impulsivity on Addictive and Compulsive Behaviors During COVID-19. *Front. Psychiatry.* 2021; 12: 634583.
44. Aydin D, Selvi Y, Kandeger A, et al. The relationship of consumers' compulsive buying behavior with biological rhythm, impulsivity, and fear of missing out. *Biol. Rhythm Res.* 2021; 52(10): 1514–1522.



45. Hone-Blanchet A and Fecteau S. Overlap of food addiction and substance use disorders definitions: analysis of animal and human studies. *Neuropharmacology*. 2014; 85: 81–90.
46. Avena NM, Gold JA, Kroll C, et al. Further developments in the neurobiology of food and addiction: update on the state of the science. *Nutrition*. 2012; 28(4): 341–343,
47. Schulte EM, Avena NM, and Gearhardt AN. Which Foods May Be Addictive? The Roles of Processing, Fat Content, and Glycemic Load. *PLoS One*. 2015; 10(2): e0117959.
48. Nolan LJ. Is it time to consider the ‘food use disorder?’. *Appetite*. Aug. 2017; 115: 16–18.
49. Cathelain S, Brunault P, Ballon N, et al. Food addiction: Definition, measurement and limits of the concept, associated factors, therapeutic and clinical implications. *Presse Med*. 2016; 45(12 Pt 1): 1154–1163.
50. Carter A, Hendrikse J, Lee N, et al. The Neurobiology of ‘Food Addiction’ and Its Implications for Obesity Treatment and Policy. *Annu. Rev. Nutr*. 2016; 36: 105–128.
51. Mistlberger RE. Neurobiology of food anticipatory circadian rhythms. *Physiol. Behav*. 2011; 104(4): 535–545.
52. Harb A, Levandovski R, Oliveira C, et al. Night eating patterns and chronotypes: A correlation with binge eating behaviors. *Psychiatry Res*. 2012; 200 (2–3): 489–493.
53. Kandeger A, Selvi Y, and Tanyer DK. The effects of individual circadian rhythm differences on insomnia, impulsivity, and food addiction. *Eat. Weight Disord*. 2019; 24(1): 47–55.
54. Najem J, Saber M, Aoun C, et al. Prevalence of food addiction and association with stress, sleep quality and chronotype: A cross-sectional survey among university students. *Clin. Nutr*. 2020; 39(2): 533–539.



BÖLÜM 11

HORMONLARIN SİRKADİYEN RİTMİ

Saliha YILDIZ¹

GİRİŞ

Dünyanın gün içindeki aydınlık-karanlık döngüsü ile ilişkili olarak uyku-uyanıklık döngümüzün temeli sirkadiyen ritim olarak adlandırılır (1). Memeli biyolojik saati osilatörler hiyerarjisinden oluşur ki ana pacemaker beyinde, anterior hipotalamustaki suprakiazmatik nukleuslardadır (SCN). Bu nukleuslardaki pacemaker, uyku/uyanıklık döngüsü, kor vücut ısısı, kan basıncı, görev performansı ile melatonin, kortizol gibi çeşitli hormonların sentezi-salınması dahil olmak üzere birçok fizyolojik ve psikolojik süreçte sirkadiyen ritimleri üretir ve korur (2). İnsan sirkadiyen ritmi 24.2 saattir ve şaşırtıcı derecede küçük bireysel ve bireyler arası farklılıklar vardır (3).

Işık göz içine girdiğinde retinanın ganglion hücrelerindeki özel fotoreseptörler tarafından algılanır (4). Sinyal, retinadan SCN'ye retinohipotalamik yol adı verilen bir nöroanatomik yol ile gelir ve SCN'yi sıfırlar. Bu sıfırlama yanıtının gücü ışığın dalga boyuna, yoğunluğuna, zamanlamasına, sayısına, paternine ve maruz kalma süresine bağlıdır (5). SCN daha sonra periferik dokuları senkronize etmek için hem hümmoral hem de nonhümmoral sinyaller gönderir (6). Etkilerini tüm süreç boyunca hipotalamus, talamus ve limbik sistem projeksiyonları üzerinden uygular (7). Az ya da çok bağımsız olan periferik osilatörler karaciğer, iskelet kası, testis gibi çeşitli organlarda bulunur (8,9) ve tümü SCN'nin etkisi altındadır. Normal koşullarda uyku-uyanıklık döngüsünün içsel ritmi gündüz-ge-

¹ Doç. Dr. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, salihacekici_34@hotmail.com



SONUÇ

Hormonal sirkadiyen ritim SCN tarafından kontrol altında tutulan ve yönetilen periferik merkezlerin de SCN ile uyum içinde olduğu mükemmel bir ritimdir. Bu ritim başta melatonin olmak üzere, ACTH, kortizol, GH, prolaktin, TSH, adipokin hormonlarda ve gastrointestinal trakt hormonlarında gösterilmiştir ve halen incelenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. Metabolism and the Circadian Clock Converge. *Physiol. Rev.* 2013; 93: 107–135.
2. Hastings M, O'Neill JS, Maywood ES. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *J Endocrinol.* 2007;195:187–98.
3. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science.* 1999;284:2177–81
4. Berson DM, Dunn FA, Takao M. Photo transduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science.* 2002;295:1070–3.
5. Duffy DJ, Wright Jr KP. Entrainment of the human circadian system by light. *J Biol-Rhythms.* 2005;20:326–38.
6. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *AnnuRevNeurosci.* 2012;35:445–462
7. Buijs RM, Kalsbeek A. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *NatRevNeurosci.* 2001;2:521–6.
8. Zylka MJ, Shearman LP, Weaver DR, et al. Three periodhomologs in mammals: differential light responses in the suprachiasmatic circadian clock and oscillating transcript outside of brain. *Neuron.* 1998;20:1103–10.
9. Plautz JD, Kaneko M, Hall JC, et al. Independent photoreceptive circadian clocks throughout Drosophila. *Science.*1997;278:1632–5.
10. Zerón-Ruggerio, M.F, Díez-Noguera, A,Izquierdo-Pulido, M, et al. Higher Eating Frequency Is Associated with Lower Adiposity and Robust Circadian Rhythms: A Cross-SectionalStudy. *Am. J. Clin. Nutr.* 2021;113: 17–27.
11. Vink JM, Groot AS, Kerkhof GA, et al. Genetic analysis of morningness and eveningness. *Chronobiol Int.* 2001;18:809–22.
12. Duffy JF, Dijk DJ, Hall EF, et al. Relationship of endogenouscircadian melatonin and temperature rhythms to self-reported preference for morning or evening activity in young and older people. *J Invest Med.* 1999;47:141–50
13. Kerkhof GA, Van Dongen HP. Morning-type and evening-type individuals differ in the phase position of their endogenous circadian oscillator. *NeurosciLett.* 1996;218:153–6.



14. Andrade MMM, Benedito-Silva AA, Menna-Barreto L. Correlations between morningness–eveningness character, sleep habits and temperature rhythm in adolescents. *Braz J MedBiolRes.* 1992;25:835–9.
15. Alonso-Vale, M.I.C, Andreotti, S, Mukai, P.Y, et al. Melatonin and the Circadian Entrainment of Metabolic and Hormonal Activities in Primary Isolated Adipocytes. *J. PinealRes.* 2008;45: 422–429.
16. Ralph CL, Mull D, Lynch HJ, Hedlund L. A melatonin rhythm persists in rat pineals in darkness. *Endocrinology.* 1971;89:1361–6.
17. Montaruli, A, Galasso, L, Caumo, A, et al. The Circadian Typology: The Role of Physical Activity and Melatonin. *SportSci. Health.* 2017;13: 469–476.
18. Kräuchi, K, Cajochen, C, Pache, M, et al. Thermoregulatory effects of melatonin in relation to sleepiness. *Chronobiol. Int.* 2006;23: 475–484.
19. Lewy AJ, Cutler NL, Sack RL. The endogenous melatonin profile as a marker for circadian phase position. *J BiolRhythms.* 1999;14:227–36.
20. Deacon S, Arendt J. Posture influences melatonin concentrations in plasma and saliva in humans. *NeurosciLet.t* 1994;167:191–4.
21. Monteleone P, Maj M, Fusco M, et al. Physical exercise at night blunts the nocturnal increase of plasma melatonin levels in healthy humans. *Life Sci.* 1990;47:1989–95.
22. Zeitzer JM, Duffy JF, Lockley SW, et al. Plasma melatonin rhythms in young and older humans during sleep, sleep deprivation, and wake. *Sleep.* 2007;30:1437–43.
23. Shilo L, Sabbah H, Hadari R, et al. The effects of coffee consumption on sleep and melatonin secretion. *Sleep Med.* 2002;3:271–3.
24. Murphy PJ, Myers BL, Badia P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter body temperature and suppress melatonin in humans. *Physiol Behav.* 1996;59:133–9
25. Stoschitzky K, Sakotnik A, Lercher P, et al. Influence of beta-blockers on melatonin release. *Eur J ClinPharmacol.* 1999;55:111–5.
26. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, et al. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science.* 1980;210:1267–9.
27. Adan A, Archer S.N, Hidalgo, M.P, et al. Circadian Typology: A Comprehensive Review. *Chronobiol. Int.* 2012; 29: 1153–1175.
28. Montaruli A, Castelli L, Mulè A, et al. Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health. *Biomolecules* 2021; 11: 487. <https://doi.org/10.3390/biom11040487>.
29. Morera-Fumero A.L, Abreu-González P, Henry-Benítez M, et al. Chronotype as Modulator of Morning Serum Melatonin Levels. *ActasEsp. Psiquiatr.* 2013; 41: 149–153.
30. Tan, D, Xu, B, Zhou, X, et al. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules.* 2018; 23: 301.
31. Bedrosian, T.A, Fonken, L.K, Nelson, R.J. Endocrine Effects of Circadian Disruption. *Annu. Rev. Physiol.* 2016; 78: 109–131.



32. Manni, R, Cremascoli, R, Perretti, C, et al Evening Melatonin Timing Secretion in Real Life Conditions in Patients with Alzheimer Disease of Mild to Moderate Severity. *Sleep Med.* 2019; 63: 122–126.
33. Melmed S, Polonsky K.S, Reed Larsen P, et al. Pituitary physiology and diagnostic evaluation. *Williams textbook of endocrinology 12 th edition.* 2011; 201.
34. Li, J, Bidlingmaier, M, Petru, R, et al. Impact of shiftwork on the diurnal cortisol rhythm: A one-year longitudinal study in junior physicians. *J. Occup. Med. Toxicol.* 2018; 13: 1–9.
35. Buijs RM, Wortel J, Van Heerikhuize JJ, et al. Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. *Eur J Neurosci.* 1999;11:1535–44.
36. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Johnson ML, et al. Amplitude, but not frequency, modulation of adrenocorticotropin secretory bursts gives rise to W.A. Hofstra, A.W. de Weerd / *Epilepsy&Behavior.* 2008; 13: 438–444 443.
37. Benloucif S, Burgess HJ, Klerman EB, et al. Measuring melatonin in humans. *J Clin Sleep Med.* 2008;4:66–9.
38. . Scheer FA, Buijs RM. Light affects morning salivary cortisol in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3395–8.
39. Leproult R, Colecchia EF, L'Hermite-Balériaux M et al. Transition from dim to bright light in the morning induces an immediate elevation of cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:151–7.
40. Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2468–73
41. Van Coevorden A, Mockel J, Laurent E, et al. Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. *Am J Physiol.* 1991;260(4):E651–61. Pt. 1.
42. Caufriez A, Moreno-Reyes R, Leproult R, et al. Immediate effects of an 8-h advance shift of the rest-activity cycle on 24-h profiles of cortisol. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282:E1147–53.
43. Gronfier C, Chapotot F, Weibel L, et al. Pulsatile cortisol secretion and EEG delta wave sare controlled by two independent but synchronized generators. *Am J Physiol.* 1998;275(1, Pt. 1):E94–E100
44. Slag MF, Ahmad M, Gannon MC, et al. Meal stimulation of cortisol secretion: a protein induced effect. *Metabolism.* 1981;30:1104–8.
45. Bailey SL, Heitkemper MM. Circadian rhythmicity of cortisol and body temperature: Morningness–eveningness effects. *Chronobiol. Int.* 2001; 18:249–261.
46. Wytke A. Hofstra, Al W. de Weerd. How to assess circadian rhythm in humans: A review of literature. *Epilepsy&Behavior.* 13 2008; 438–444.
47. Melmed S, Polonsky K.S, ReedLarsen P, et al. Pituitary physiology and diagnostic evaluation. *Williams textbook of endocrinology 12 th edition.* 2011; 182.
48. Melmed S, Polonsky K.S, ReedLarsen P, et al. Pituitary physiology and diagnostic evaluation. *Williams textbook of endocrinology 12 th edition.* 2011; 188-189.



49. Nagane M, Suge R, Watanabe S-I. Relationship between psychosomatic complaints and circadian rhythm irregularity assessed by salivary levels of melatonin and growth hormone. *J. CircadianRhythms*. 2011; 9:9, <http://www.jcircadianrhythms.com/content/9/1/9>
50. Melmed S, Polonsky K.S, Reed Larsen P, et al. Thyroid physiology and diagnostic evaluation. *Williams textbook of endocrinology. 12 th edition*. 2011; 342
51. Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature*. 2010;466(7306):627-631.
52. Petrenko V, Saini C, Giovannoni L, et al. Pancreatic α - and β -cellular clocks have distinct molecular properties and impact on islet hormone secretion and gene expression. *Genes Dev*. 2017;31(4):383-398
53. Rey G, Cesbron F, Rougemont J, et al. Genome-wide and phase-specific DNA-binding rhythms of BMAL1 control circadian output functions in Mouse liver. *PlosBiol*. 2011;9(2):e1000595.
54. Zvonic S, Ptitsyn AA, Conrad SA, et al. Characterization of peripheral circadian clocks in adipose tissues. *Diabetes*. 2006;55(4):962-970.
55. McCarthy JJ, Andrews JL, McDearmon EL, et al. Identification of the circadian transcriptome in adult Mouse skeletal muscle. *PhysiolGenomics*. 2007;31(1):86-95.
56. Hoogerwerf WA, Hellmich HL, Cornélissen G, et al. Clock gene expression in the murine gastrointestinal tract: endogenous rhythmicity and effects of a feeding regimen. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1250-1260.
57. Rakshit K, Qian J, Ernst J, et al. Circadian variation of the pancreatic islet transcriptome. *PhysiolGenomics*. 2016;48(9):677-687.
58. Gachon F, Loizides-Mangold U, Petrenko V, et al. Glucose homeostasis: regulation by peripheral circadian clocks in rodents and humans. *Endocrinology*. 2017;158(5):1074-1084.
59. Rehfeld JF. Gastrointestinal hormone research-with a Scandinavian annotation. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(6):668-679
60. Pradhan G, Samson SL, Sun Y. Ghrelin: much more than a hunger hormone. *CurrOpinClinNutrMetabCare*. 2013;16(6):619-624.
61. Espelund U, Hansen TK, Højlund K, et al. Fasting unmasks a strong inverse association between ghrelin and cortisol in serum: studies in obese and normal-weight subjects. *J ClinEndocrinolMetab*. 2005;90(2):741-746.
62. Lesauter J, Hoque N, Weintraub M, et al. Stomach ghrelin-secreting cells as food-entrainable circadian clocks. *ProcNatlAcadSci USA*. 2009;106(32):13582-13587.
63. Scheer FAJL, Morris CJ, Shea SA. The internal circadian clock increases hunger and appetite in the evening independent of food intake and other behaviors. *Obesity*. 2013;21(3):421-423.
64. Pazos Y, Casanueva FF, Camiña JP. Basic aspects of ghrelin action. *VitamHorm*. 2007;77:89-119.
65. Eissele R, Göke R, Willemer S, et al. Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man. *Eur J ClinInvest*. 1992;22(4):283-291.



66. Kalsbeek A, Strubbe JH. Circadian control of insulin secretion is independent of the temporal distribution of feeding. *PhysiolBehav.* 1998;63(4):553-558.
67. Rubin NH, Alinder G, Rietveld WJ, Rayford PL, Thompson JC. Restricted feeding schedules alter the circadian rhythms of serum insulin and gastric inhibitory polypeptide. *RegulPept.* 1988;23(3):279-288
68. Lindgren O, Mari A, Deacon CF, et al. Differential islet and incretin hormone responses in morning versus afternoon after standardized meal in healthy men. *J ClinEndocrinolMetab.* 2009;94(8):2887-2892
69. Gil-Lozano M, Hunter PM, Behan L-AA, et al. Short-term sleep deprivation with nocturnal light exposure alters time dependent glucagon-like peptide-1 and insulin secretion in male volunteers. *Am J Physiol.—EndocrinolMetab.* 2015;310(1):E41-E50.
70. Gonnissen HK, Rutters F, Mazuy C, et al. Effect of a phase advance and phase delay of the 24-h cycle on energy metabolism, appetite, and related hormones. *Am J ClinNutr.* 2012;96(4):689-697.
71. Galindo Muñoz JS, Jiménez Rodríguez D, Hernández Morante JJ. Diurnal rhythms of plasma GLP-1 levels in normal and overweight/obese subjects: lack of effect of weightloss. *J PhysiolBiochem.* 2015;71(1):17-28.
72. Martchenko SE, Martchenko A, Cox BJ, et al. Circadian GLP-1 secretion in mice is dependent on the intestinal microbiome for maintenance of diurnal metabolic homeostasis. *Diabetes.* 2020;db200262. doi:10.2337/db20-0262.
73. Landgraf D, Tsang AH, Leliavski A, et al. Oxyntomodulin regulates resetting of the liver circadian clock by food. *Elife.* 2015;2015(4). doi:10.7554/eLife.06253.
74. Hill BR, De Souza MJ, Williams NI. Characterization of the diurnal rhythm of peptide YY and its association with energy balance parameters in normal-weight premenopausal women. *Am J PhysiolEndocrinolMetab.* 2011;301(2): E409-E415
75. Dyar KA, Lutter D, Artati A, et al. Atlas of circadian metabolism reveals system-wide coordination and communication between clocks. *Cell.* 2018;174(6):1571-1585.e11
76. Li J, Song J, Zaytseva YY, et al. An obligatory role for neurotensin in high-fat-diet-induced obesity. *Nature.* 2016;533(7603):411-415.
77. Ferris CF, George JK, Albers HE. Circadian rhythm of neurotensin levels in rat small intestine. *RegulPept.* 1986;15(4):285-292.
78. Sugiyama M, Nishijima I, Miyazaki S, et al. Secretin receptor-deficient mice exhibit altered circadian rhythm in wheel-running activity. *NeurosciLett.* 2020;722:134814.
79. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Gut clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. *J PhysiolPharmacol.* 2011;62(2):139-150
80. Arey RN, Enwright JE, Spencer SM, et al. An important role for cholecystokinin, a CLOCK target gene, in the development and treatment of manic-like behaviors. *MolPsychiatry.* 2014;19(3):342-350.
81. Gamble, K.L, Berry, R, Frank, S.J, et al. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014; 10: 466–475.
82. Damiola, F, Le Minh, N, Preitner, N, et al. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev.* 2000; 14: 2950–2961.



83. Hara, R, Wan, K, Wakamatsu, H, et al. Restricted feeding entrains liver clock without participation of the suprachiasmatic nucleus. *GenesCells* 2001; 6: 269–278.
84. Akhtar, R.A, Reddy, A.B, Maywood, E.S, et al. Circadian Cycling of the Mouse Liver Transcriptome, as Revealed by cDNA Microarray, Is Driven by the Suprachiasmatic Nucleus. *Curr. Biol.* 2002; 12: 540–550.
85. Shea, S.A, Hilton, M.F, Orlova, C, et al. Independent Circadian and Sleep/Wake Regulation of Adipokines and Glucose in Humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 2537–2544.
86. Behre, C. Adiponectin: Saving the starved and the overfed. *Med. Hypotheses* 2007; 69: 1290–1292.
87. Jung, S.H, Park, H.S, Kim, K.-S, et al. Effect of weight loss on some serum cytokines in human obesity: Increase in IL-10 after weightloss. *J. Nutr. Biochem.* 2008; 19: 371–375.
88. Anderlová, K, Kremen, J, Dolezalová, R, et al. The influence of very-low calorie-diet on serum leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in obese women. *Physiol. Res.* 2006; 55: 277–283.
89. Melmed S, Polonsky K.S, Reed Larsen P, et al. Neuroendocrine control of energy stores. *Williams textbook of endocrinology. 12 th edition.* 2011; 1596.
90. Cho, Y, Hong, N, Kim, K.-W, et al. The Effectiveness of Intermittent Fasting to Reduce Body Mass Index and Glucose Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2019; 8: 1645.
91. Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu. Rev. Physiol.* 2010; 17:517–549.
92. Melmed S, Polonsky K.S, Reed Larsen P, et al. Obesity. *Williams textbook of endocrinology. 12 th edition.* 2011; 1612.



BÖLÜM 12

KRONOBİYOLOJİ VE OBEZİTE

Remzi KIZILTAN¹

OBEZİTE

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) obeziteyi, vücut yağ miktarının sağlık ve esenliği bozacak ölçüde artması durumu olarak tanımlamış ve endişe verici yaygınlık artışı nedeniyle bunu “küresel salgın” olarak tanımlamıştır. Obezite yüksek prevalansı, çeşitli hastalıklarla ilişkisi ve kısalan yaşam süresi nedeniyle küresel bir halk sağlığı sorunudur. Adiposit metabolizması olarak, genetik, yaşam tarzı, beslenme alışkanlığı, enerji harcaması, beslenme ve metabolik faktörlerin karmaşık etkileşiminin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Aşırı kilo alma prevalansı 1980’den beri dünya çapında ikiye katlandı ve dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin obez veya aşırı kilolu olduğu belirlendi. Obezite oranı hem erkek hem de kadınlarda ve her yaşta çarpıcı biçimde arttı, yaşlı kişilerde ve kadınlarda orantılı olarak daha yüksek prevalansa sahiptir. Bu eğilim küresel olarak mevcut olmakla birlikte, mutlak yaygınlık oranları bölgeler, ülkeler ve etnik kökenler arasında farklılık göstermektedir. Yüksek gelirli ve bazı orta gelirli ülkelerde daha yavaş BMI artış oranlarıyla birlikte, obezitenin prevalansı sosyoekonomik duruma göre değişir. Obezite bir zamanlar yüksek gelirli ülkelerin bir sorunu olarak kabul edilirken, günümüzde düşük ve orta gelirli ülkelerde, özellikle kentsel alanlarda aşırı kilo ve obezite oranları artmaktadır (1).

¹ Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, remzikiziltan@yahoo.com



Ayrıca, kısmen saatin bozulmasıyla indüklenen artan lokal kortikosteron üretimi nedeniyle konakçı hücrelere mikrobiyal sinyal bloke edildiğinde prediyabetik bir sendrom ortaya çıktı (43).

Bu bulgular, sirkadiyen saatin, son zamanlarda beslenme ve metabolik fizyolojinin yanı sıra birçoğunun zaten sirkadiyen işleyişin bozulmasıyla ilişkili olduğu bilinen çeşitli metabolik ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilen mikrobiyota ile etkileşimlere aracılık etmedeki potansiyel rolünü vurgulamaktadır (44-47).

SONUÇ

Obezite ve diyabet, diyet ve fiziksel aktivite de dahil olmak üzere çok sayıda çevresel faktörden etkilenen karmaşık, poligenik hastalıkların prototip örnekleridir. Bu nedenle, etkili önleme ve tedavi için muhtemelen çeşitli yaklaşımlar ve önlemler gerekli olacaktır. Sirkadiyen saat sistemini enerji regülasyonu ve metabolik fizyolojiye bağlayan artan kanıtlar göz önüne alındığında, sirkadiyen ritmin düzenlenmesi, bu hastalıkların patofizyolojisinin anlaşılmasında ve onları tedavi etmek için potansiyel stratejilerde göz önünde bulundurulması gereken klinik olarak önemli bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Lorenzo AD, Soldati L, Sarlo F, et al. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World J Gastroenterol.* 2016 14; 22(2): 681–703. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.681
2. Türkiye Beslenme ve Sağlık araştırması 2010 <http://www.sagem.gov.tr/p>.
3. Schirmer B, Schauer PR. The surgical management of obesity. *Schwartz's Principles of Surgery* 2010; 949-978.
4. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:1–253.
5. Marta Garauet, Purificación Gómez-Abellán. Chronobiology and obesity. *Nutr Hosp.* 2013;28(5):114-120. doi:10.3305/nh.2013.28.sup5.6926.
6. Bozek K, Relógio A, Kielbasa SM, et al. Regulation of clock-controlled genes in mammals. *PLoS One.* 2009; 4 (3): e4882.
7. Aschoff J. Circadian rhythms: general features and endocrinological aspects. En: *Endocrine Rhythms.* Krieger DT, ed. New York: Raven Press, 1979; p. 1-61.
8. Moore RY, Speh JC, Leak RK. Suprachiasmatic nucleus organization. *Cell Tissue Res.* 2002; 309: 89-98.
9. Lax P, Zamora S, Madrid JA. Food-entrained feeding and locomotor circadian rhythms in rats under different lighting conditions. *Chronobiol Int.* 1999; 16: 281-291.
10. Froy O. The relationship between nutrition and circadian rhythms in mammals. *Front Neuroendocrinol.* 2007; 28: 61-71.



11. Laposky AD, Bass J, Kohsaka A, et al. Sleep and circadian rhythms: key components in the regulation of energy metabolism. *FEBS Lett* 2008; 582: 142-151.
12. Froy O. The relationship between nutrition and circadian rhythms in mammals. *Front Neuroendocrinol.* 2007;28(2-3):61-71. doi: 10.1016/j.yfrne.2007.03.001
13. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science.* 2005; 308 :1043–1045.
14. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiology, genetics and metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol.* 2009; 20 :127-134.
15. S E la Fleur, A Kalsbeek, J Wortel ET AL. A daily rhythm in glucose tolerance: a role for the suprachiasmatic nucleus. *Diabetes.* 2001 Jun;50(6):1237-1243. doi: 10.2337/diabetes.50.6.1237.
16. Bonnet MH, Arand DL. We are chronically sleep deprived. *Sleep* 1995; 18: 908-911.
17. Taheri S, Lin L, Austin D, et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med.* 2004;1(3):e62. doi: 10.1371/journal.pmed.0010062.
18. Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: results from the Quebec family study. *Obesity* (Silver Spring). 2007;15 (1): 253-261.
19. Garaulet M, Gómez-Abellán P. Chronobiology and obesity. *Nutr Hosp.* 2013;28 Suppl 5:114-120. doi: 10.3305/nh.2013.28.sup5.6926.
20. Ando H, Yanagihara H, Hayashi Y, et al. Rhythmic mRNA Expression of Clock Genes and Adipocytokines in Mouse Visceral Adipose Tissue. *Endocrinology.* 2005; 146 (12): 5631-5636.
21. Zvonic S, Ptitsyn AA, Conrad SA, et al. Characterization of peripheral circadian clocks in adipose tissues. *Diabetes.* 2006; 55 (4): 962-970.
22. Loboda A, Kraft WK, Fine B, et al. Diurnal variation of the human adipose transcriptome and the link to metabolic disease. *BMC Med Genomics.* 2009; 2: 7.
23. Garaulet M, Ordovás JM, Gómez-Abellán P, et al. An approximation to the temporal order in endogenous circadian rhythms of genes implicated in human adipose tissue metabolism. *J Cell Physiol.* 2011; 226 (8): 2075-2080.
24. Gómez-Abellán P, Gómez-Santos C, Madrid JA, et al. Circadian expression of adiponectin and its receptors in human adipose tissue. *Endocrinology.* 2010; 151 (1): 115-122.
25. Yang X, Downes M, Yu RT, et al. Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism. *Cell.* 2006; 126 (4): 801-810.
26. Gómez-Abellán P, Madrid JA, Luján JA et al. Sexual dimorphism in clock genes expression in human adipose tissue. *Obes Surg.* 2012; 22 (1): 105-112.
27. Hernández-Morante JJ, Gómez-Santos C, Margareto J, et al. Influence of menopause on adipose tissue clock gene genotype and its relationship with metabolic syndrome in morbidly obese women. *Age (Dordr).* 2012; 34 (6): 1369-1380.
28. Gómez-Abellán P, Díez-Noguera A, Madrid JA, et al. Glucocorticoids affect 24 h clock genes expression in human adipose tissue explant cultures. *PLoS One.* 2012; 7 (12): e50435.
29. Corbalán-Tutau MD, Madrid JA, Ordovás JM, et al. Differences in daily rhythms



- of wrist temperature between obese and normal-weight women: associations with metabolic syndrome features. *Chronobiol Int.* 2011; 28 (5): 425-433.
30. Corbalán MD, Morales EM, Canteras M, et al. Effectiveness of cognitive-behavioral therapy based on the Mediterranean diet for the treatment of obesity. *Nutrition.* 2009; 25 (7-8): 861-869.
 31. Arble DM, Bass J, Laposky AD, et al. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring).* 2009; 17: 2100-2102.
 32. la Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel, J et al. A daily rhythm in glucose tolerance: a role for the suprachiasmatic nucleus. *Diabetes.* 2001;50: 1237-1243.
 33. Bozek K, Relógio A, Kielbasa SM, et al. Regulation of clock-controlled genes in mammals. *PLoS One.* 2009; 4 (3): e4882.
 34. Moore RY, Speh JC, Leak RK. Suprachiasmatic nucleus organization. *Cell Tissue Res.* 2002; 309: 89-98.
 35. Zhou QY, Cheng MY. Prokineticin 2 and circadian clock output. *FEBS J.* 2005; 272 (22): 5703-5709.
 36. Moore RY. Neural control of the pineal gland, *Behav Brain Res.* 1996; 73 (1-2): 125-130.
 37. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Alburquerque-Béjar JJ, et al. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes (Lond).* 2013; 29.
 38. Allison KC, Lundgren JD, O'Reardon JP, et al. Proposed diagnostic criteria for night eating syndrome. *Int J Eat Disord.* 2010;43:241-247.
 39. Stunkard AJ, Grace WJ, Wolff HG. The night-eating syndrome; a pattern of food intake among certain obese patients. *Am J Med.* 1955;19:78-86.
 40. Gallant AR, Lundgren J, Drapeau V. The night-eating syndrome and obesity. *Obes Rev.* 2012;13:528-536.
 41. Wittmann M, Dinich J, Meroow M, Roenneberg T. Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int.* 2006;23:497-509.
 42. Roenneberg T, Allebrandt KV, Meroow M, et al. Social jetlag and obesity. *Curr Biol.* 2012;22:939-943.
 43. Mukherji A, Kobiita A, Ye T, et al. Homeostasis in intestinal epithelium is orchestrated by the circadian clock and microbiota cues transduced by TLRs. *Cell.* 2013;153:812-827.
 44. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature.* 2011;474: 327-336.
 45. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 2012;489:242-249.
 46. Bass J, Takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science.* 2010;330:1349-1354.
 47. Green CB, Takahashi JS, Bass J. The meter of metabolism. *Cell.* 2008; 134:728-742.



BÖLÜM 13

ENDOKRİN SİSTEM HASTALIKLARI VE KRONOBİYOLOJİ

Mehmet ERDEM¹
Murat ALAY²

GİRİŞ

Endokrin sistem, hormonlar vasıtasıyla canlı metabolizmasının düzenlenmesi ve kontrolünde rol alan bir sistemdir. Canlı yaşamı boyunca büyüme, cinsiyet gelişimi, metabolizma, sindirim, boşaltım ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde çok önemli etkileri bulunmaktadır(1).

Biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal sirkülasyonlarının gün içerisinde tekrar edilmesine sirkadiyen ritim denilmektedir (2). Sirkadiyen ritim; uyku düzenini, beslenme durumunu, vücut sıcaklığının düzenlenmesi, genetik yapısını, endokrin, gastrointestinal sistem gibi tüm metabolik sistemlerin düzenlenmesini sağlamaktadır (3). Sirkadiyen ritmi etkileyen etmenlerin başında ışık ve melatonin yer almaktadır (4). Melatonin pineal bezden salgılanmaktadır. Pineal bez, omurgalı canlıların beyinde bulunan küçük bir organdır. Pineal bezin büyüklüğü ve konumu itibarıyla canlılar arasında farklılık göstermekle beraber, insanlarda vücut ağırlığına oranı diğer canlılara nispeten daha küçüktür (5).

Triptofan, esansiyel bir aminoasitlerden bir tanesidir ve gıdalarla vücuda alınması gerekir. Triptofan pineal beze alındıktan sonra pinealositlerde serotonine, serotonin de melatonine dönüşür (6). Melatonin, gündüze oranla gece daha fazla sentez edilmektedir (7). Melatoninin, hipotalamus-hipofiz-gonadlar aksı-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, dr.mehmet_erdem@hotmail.com

² Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, dr.muratalay@hotmail.com



Melatonin ile kortizol düzeyi ters orantılıdır. Cushing sendromlu hastalarda sirkadiyen ritimin bozulduğu ve melatonin düzeyleri düşük tespit edilmiştir. Fakat bazı çalışmalarda da melatonin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu nedenle daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Witorsch RJ. Endokrine disruptors: Can biological effects and enviromental risks be predicted? *Regul Toxicol Pharmacol.* 2002; 36, 118-130.
2. Sipahi M. Ratlarda Sirkadiyen Ritim Bozukluğunun Yara İyileşmesi Ve Barsak Anas-tamoz Kuvveti Üzerine Araştırma (Tez). *Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cer-rahi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi.* Kocaeli,2009.
3. Keser A, Karataş E. Sirkadiyen ritim ve metabolizma: Obezite üzerine etkileri. *Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2015;24: 113-119.
4. Golombek D, A Rosenstein. "Physiology of circadian entrainment. *Physiol Rev.* 2010; 90:1063-1102
5. Çam A, Erdoğan MF. Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2003;56:103-12.
6. Şahin D. İn vitro koşullarda sirkadiyen melatonin etkisine maruz bırakılan embri-yolarda SOD ve HMGB1 genlerinin ekspresyonları ile melatonin etkisinin takibi. İstanbul: İstanbul Bilim Üniversitesi; 2014.
7. Huang W, Ramsey KM, Marcheva B. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest.* 2011;121: 2133–2141.
8. Yıldırım HA, Memişoğulları R. Polikistik Over Sendromu'nda Gözlenen. Biyokimy-asal Bozukluklar. *Konuralp Tıp Dergisi.* 2011;3:42-8.
9. Topal T, Öter Ş, Korkmaz A. Melatonin ve Kansere İlişkisi. *Genel Tıp Derg.* 2009;19(3):137-143.
10. Pekmez H, Kuş İ, Ögetürk M, ve ark. Sıçanlarda oksitosinle indüklenmiş myometri-um kasılmaları üzerine melatonin hormonunun etkisi. *Fırat Tıp Dergisi.* 2004;9:1-5.
11. Waldhauser F, Frisch H, Waldhauser M, et al. Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet.* 1984;1: 362-365.
12. Bozkurt N, Yıldız E. Diabetes Mellitus ve Beslenme Tedavisi. Baysal A. *Diyet El Kitabı, Hatipoğlu Yayınevi, 5. Baskı, Ankara, 2008.*
13. Bingöl N. Hemşirelerin uyku kalitesi, iş doyumunu düzeyleri arasındaki ilişkinin İn-celenmesi (Tez). Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Ana-bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi; Sivas, 2006.
14. Sheweita SA, Mashaly S, Newairy AA, et al. Changes in Oxidative Stress and Antiox-ioxidant Enzyme Activities in Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus in Rats: Role of Alhagi maurorum Extracts. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;13:1-8.
15. Yılmaz-Ozden T, Kurt-Sirin O, Tunali S, et al. Ameliorative effect of vanadium on oxidative stress in stomach tissue of diabetic rats. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2014; 14: 105-109.



16. Mehmetoğlu İ. Bilimsel Gerçekler Işığında Gıdalar ve Sağlıklı Beslenme. *Yelken Basım Yayım Dağıtım*. Konya, 2006;182-183.
17. Derlacz RA, Sliwinska M, Piekutowska A, et al. Melatonin is more effective than taurine and 5-hydroxytryptohan against hyperglycemia-induced kidneycortex tubules injury. *J. Pineal Res*. 2007;42: 203-209.
18. Onk D, Onk OA, Turkmen K, et al. Melatonin Attenuates Contrast-Induced Nephropathy in Diabetic Rats: The Role of Interleukin-33 and Oxidative Stress. *Mediators Inflamm*. 2016;1: 1-20.
19. Reiter RJ, Carneiro RC, Oh C-S. Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms. *Horm Metab Res*. 1997;29:363-372.
20. World Health Organization (2020a) Obesity and Overweight Fact Sheet No:311, Geneva, WHO. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight> Erişim 25 Şubat 2020.
21. Bonnefont-Rousselot D. Obesity and oxidative stress: potential roles of melatonin as antioxidant and metabolic regulator. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014;14: 159-168.
22. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: A review. *J Pineal Res*. 2014;56: 371-381.
23. Prunet-Marcassus B, Mathieu D, Arnaud B, Melatonin Reduces Body Weight Gain in Sprague Dawley Rats with Diet-Induced Obesity. *Endocrinolo*. 2003; 144:5347-5352.
24. Dieguez C, Page MD, Scanlon MF. Growth hormone neuroregulation and its alterations in diseases states. *Clin. Endocrinol (Oxf)*. 1988;28: 109-43.
25. Valcavi R, Zini M, Maestroni GJ, et al. Melatonin stimulates growth hormone secretion through pathways other than the growth hormone - releasing hormone. *Clin. Endocrinol (Oxf)*.1993; 39: 193-199.
26. Terzolo M, Piovesan A, Ali A, et al: Circadian profile of serum melatonin in patients with Cushing's syndrome and acromegaly. *J Endocrinol Inves*. 1995; 18: 17-24.
27. Grugni G, Maestroni GJM, Lissoni P, et Al. Study of the secretion of melatonin in idiopathic growth hormone deficiency (GHD). *J. Endocrinol*. 1990; 13: 34.
28. Özata M. Tiroit Hastalıklarına Güncel Yaklaşım. İstanbul: *Epsilon Yayıncılık*. 2005.
29. Danzi S, Klein I. Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014; 43: 517-28.
30. Acuna-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 71: 2997-3025.
31. Lewinski A, Karbownik M. Melatonin and the thyroid gland. *Neuro Endocrinol Lett*. 2002;23: 73-8.
32. Lewinski A, Sewerynek E. Melatonin inhibits the basal and TSH-stimulated mitotic activity of thyroid follicular cells in vivo and in organ culture. *J Pineal Res*. 1986; 3: 291-9.
33. Krotewicz M, Lewinski A, Wajs E. The inhibitory effect of Late-Afternoon Melatonin Injections, but not of Melatonin-Containing Subcutaneous Implants, on Thyroid-Hormone Secretion in Male Wistar Rats. *Neuroendocrinol Lett*. 1992; 14: 405-10.



34. Zou ZW, Liu T, Li Y, et al. Melatonin suppresses thyroid cancer growth and overcomes radioresistance via inhibition of p65 phosphorylation and induction of ROS. *Redox Biol.* 2018; 16: 226-36.
35. Liebmann PM, Wölfler A, Felsner P, et al. Melatonin and the immune system. *Int Arch Allergy Immunol.* 1997;112:203-11.
36. Şener G. Karanlığın hormonu: Melatonin. *Marmara Eczacılık Dergisi.* 2010;14:112-20.
37. Millet B, Touitou Y, Poirier MF, et al. Obsessive-compulsive disorder: evaluation of clinical and biological circadian parameters during fluoxetine treatment. *Psychopharmacology.* 1999;146:268-74.
38. Soszynski P, Stowinska-Srzednicka J, Kasperlik-Zatuska A, et al. Decreased melatonin concentration in Cushing's syndrome. *Horm Metab Res.* 1989; 21: 673-74.
39. Fevre-Montange M, Tourniaire J, Estour B, et al. 24 hour melatonin secretory pattern in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol.* 1983; 19: 175-81.
40. Vera H, Tijmes M, Ronco AM, Valladares LE. Melatonin binding sites in interstitial cells from immature rat testes. *Biol Res.* 1993;26:337-40.
41. Irez TO, Senol H, Alagöz M, Basmaciogullari C, et al. Effects of indoleamines on sperm motility in vitro. *Hum Reprod.* 1992;7:987-90.
42. Bubenik GA, Blask DE, Brown GM, et al. Prospects of the clinical utilization of melatonin. *Biol Signals Recept.* 1998;7:195-219.
43. Emre Y, Kürüm V. Havuz ve kafeslerde alabalık yetiştiriciliği teknikleri. *Minpa Matbaacılık Tic. Ltd. 737 Şti. Ulus, Ankara.* 1998;232.



BÖLÜM 14

SİRKADİYEN RİTİMLERİN SPOR PERFORMANSI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Volkan ŞAH¹

GİRİŞ

Spor performansında artış yapabilecek faktörlerin araştırılması, spor camiası için her zaman ilgi çekici bir konu olmuştur. Performansı sürekli daha iyiye ulaştırma çabası, son yıllarda fiziksel aktivitede ‘kronobiyojoloji’ kavramına ilgiyi de beraberinde getirmiştir (1). Kronobiyojoloji, tüm canlıların iç döngüleri olan endojen biyolojik ritimleri inceleyen bilimdir (2). Biyolojik ritimlerin üç temel türü vardır; sirkadiyen, ultradiyen ve infradiyen. Bu kitabın konusu olan sirkadiyen ritim, 24 saatlik zaman dilimine tekabül eder (2–4). Ultradiyen 24 saatten kısa süreli, infradiyen ise 24 saatten uzun döngüleri ifade eder. İnfradiyen kendi içinde, sirka-septan (7 gün), sirka-trigintan (30 gün) ve sirka-annual (360 gün) ritimleri kapsar (5).

Canlı organizmanın hipotalamusta, hipotalamaus içinde de başlıca suprachiasmatic çekirdekte (suprachiasmatic nucleus-SCN) bulunan bilgi alan ve yayan bir “merkezi biyolojik saati” vardır (2–4). Biyolojik ritimler, başta çevresel eşzamanlayıcısı gün ışığı olan aydınlık/karanlık döngüsü olmak üzere bazı çevresel uyaranlara göre ayarlanır (3,6). Diğer çevresel uyaranlar; gıda alımı, stres, fiziksel aktivite ve uykudur (2).

SCN, retinohipotalamik yol ile ışık uyaranlarını alır ve bu bilgi sayesinde, endokrin veya nöral sinyaller vasıtasıyla “çevresel biyolojik saatleri” koordine eder (7). Bu “çevresel saatler” vücutta; böbrek, pankreas, yağ dokusu ve kas do-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği AD, volkansah@yyu.edu.tr



KAYNAKLAR

1. Ayala V, Martínez-Bebia M, Latorre JA, et al. Influence of circadian rhythms on sports performance. *Chronobiol Int [Internet]*. 2021;38(11):1522–36. <https://doi.org/10.1080/07420528.2021.1933003>
2. Postolache TT, Gulati A, Okusaga OO, et al. An introduction to circadian endocrine physiology: implications for exercise and sports performance. *Endocrinology of Physical Activity and Sport*. Springer; 2020. p. 363–90.
3. Vitale JA, Weydahl A. Chronotype, Physical Activity, and Sport Performance: A Systematic Review. *Sport Med*. 2017;47(9):1859–68.
4. Vitošević B. The circadian clock and human athletic performance. *Bull Nat Sci Res*. 2017;7(1):1–7.
5. Bellastella G, De Bellis A, Maiorino MI, et al. Endocrine rhythms and sport: it is time to take time into account. *J Endocrinol Invest [Internet]*. 2019;42(10):1137–47. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01038-1>
6. Roden LC, Rudner TD, Rae DE. Impact of chronotype on athletic performance: current perspectives. *ChronoPhysiology Ther*. 2017;7:1–6.
7. Aoyama S, Shibata S. Time-of-day-dependent physiological responses to meal and exercise. *Front Nutr*. 2020;7(18):1–12.
8. Mirizio GG, Nunes RSM, Vargas DA, et al. Time-of-day effects on short-duration maximal exercise performance. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–17.
9. Douma LG, Gumz ML. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. *Free Radic Biol Med*. 2018;119:108–14.
10. Hower IM, Harper SA, Buford TW. Circadian rhythms, exercise, and cardiovascular health. *J Circadian Rhythms*. 2018;16(1,7):1–8.
11. Sabzevari Rad R, Mahmoodzadeh Hosseini H, Shirvani H. Circadian rhythm effect on military physical fitness and field training: a narrative review. *Sport Sci Health*. 2021;17(1):43–56.
12. Serin Y, Tek NA. Effect of circadian rhythm on metabolic processes and the regulation of energy balance. *Ann Nutr Metab*. 2019;74(4):322–30.
13. Kantermann T, Forstner S, Halle M, et al. The stimulating effect of bright light on physical performance depends on internal time. *PLoS One*. 2012;7(7):1–7.
14. Ruddick-Collins LC, Morgan PJ, Johnstone AM. Mealtime: A circadian disruptor and determinant of energy balance? *J Neuroendocrinol*. 2020 ;32:1–18.
15. Pickel L, Sung H-K. Feeding rhythms and the circadian regulation of metabolism. *Front Nutr*. 2020;7(39):1–20.
16. Shibata S, Tahara Y. Circadian rhythm and exercise. *J Phys Fit Sport Med*. 2014;3(1):65–72.
17. Teo W, Newton MJ, McGuigan MR. Circadian rhythms in exercise performance: Implications for hormonal and muscular adaptation. *J Sport Sci Med*. 2011;10(4):600–6.
18. Performance Testing - Science for Sport [Internet]. [cited 2022 Jan 10]. Available from: <https://www.scienceforsport.com/performance-testing-articles/>
19. Gil-Moreno-De-Mora G, Palmi Guerrero J, Prat-Subirana JA. Assessment of the subjective perception of fatigue in Dakar Rally-Raid competition motorcyclists. *Acción*



- psicológica*. 2017;14(1):93–104.
20. Pullinger SA, Oksa J, Clark LF, et al. Diurnal variation in repeated sprint performance cannot be offset when rectal and muscle temperatures are at optimal levels (38.5 C). *Chronobiol Int*. 2018;35(8):1054–65.
 21. Aloui K, Abdelmalek S, Chtourou H, et al. Effects of time-of-day on oxidative stress, cardiovascular parameters, biochemical markers, and hormonal response following level-1 Yo-Yo intermittent recovery test. *Physiol Int*. 2017;104(1):77–90.
 22. Hammouda O, Chtourou H, Chahed H, et al. Diurnal variations of plasma homocysteine, total antioxidant status, and biological markers of muscle injury during repeated sprint: effect on performance and muscle fatigue—a pilot study. *Chronobiol Int*. 2011;28(10):958–67.
 23. Burley SD, Whittingham-Dowd J, Allen J, et al. The differential hormonal milieu of morning versus evening may have an impact on muscle hypertrophic potential. *PLoS One*. 2016;11(9):e0161500.
 24. Kүүsmaa M, Schumann M, Sedliak M, et al. Effects of morning versus evening combined strength and endurance training on physical performance, muscle hypertrophy, and serum hormone concentrations. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016;41(12):1285–94.
 25. Ammar A, Chtourou H, Hammouda O, et al. Acute and delayed responses of C-reactive protein, malondialdehyde and antioxidant markers after resistance training session in elite weightlifters: effect of time of day. *Chronobiol Int*. 2015;32(9):1211–22.
 26. Ammar A, Chtourou H, Trabelsi K, et al. Temporal specificity of training: intra-day effects on biochemical responses and Olympic-Weightlifting performances. *J Sports Sci*. 2015;33(4):358–68.
 27. Hammouda O, Chtourou H, Chaouachi A, et al. Time-of-day effects on biochemical responses to soccer-specific endurance in elite Tunisian football players. *J Sports Sci*. 2013;31(9):963–71.
 28. Chtourou H, Engel FA, Fakhfakh H, et al. Diurnal variation of short-term repetitive maximal performance and psychological variables in elite judo athletes. *Front Physiol*. 2018;9:1499.
 29. Chtourou H, Hammouda O, Souissi H, et al. Diurnal variations in physical performances related to football in young soccer players. *Asian J Sports Med*. 2012;3(3):139.
 30. di Cagno A, Battaglia C, Giombini A, et al. Time of day-effects on motor coordination and reactive strength in elite athletes and untrained adolescents. *J Sports Sci Med*. 2013;12(1):182.
 31. Kunorozva L, Roden LC, Rae DE. Perception of effort in morning-type cyclists is lower when exercising in the morning. *J Sports Sci*. 2014;32(10):917–25.
 32. Lericollais R, Gauthier A, Bessot N, et al. Diurnal evolution of cycling biomechanical parameters during a 60-s Wingate test. *Scand J Med Sci Sports*. 2011;21(6):e106–14.
 33. Lok R, Zerbini G, Gordijn MCM, et al. Gold, silver or bronze: circadian variation strongly affects performance in Olympic athletes. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–6.
 34. López-Samanes Á, Moreno-Pérez D, Maté-Muñoz JL, et al. Circadian rhythm effect on physical tennis performance in trained male players. *J Sports Sci*. 2017;35(21):2121–8.
 35. Petit E, Bourdin H, Mougín F, et al. Time-of-day effects on psychomotor and physical



- performances in highly trained cyclists. *Percept Mot Skills*. 2013;117(2):376–88.
36. Silveira A, Alves F, Teixeira AM, et al. Chronobiological effects on mountain biking performance. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(18):6458.
 37. West DJ, Cook CJ, Beaven MC, et al. The influence of the time of day on core temperature and lower body power output in elite rugby union sevens players. *J Strength Cond Res*. 2014;28(6):1524–8.
 38. Zarrouk N, Chtourou H, Rebai H, et al. Time of day effects on repeated sprint ability. *Int J Sports Med*. 2012;33(12):975–80.
 39. Knaier R, Infanger D, Cajochen C, et al. Diurnal and day-to-day variations in isometric and isokinetic strength. *Chronobiol Int*. 2019;36(11):1537–49.
 40. Henst RHP, Jaspers RT, Roden LC, et al. A chronotype comparison of South African and Dutch marathon runners: The role of scheduled race start times and effects on performance. *Chronobiol Int*. 2015;32(6):858–68.
 41. Tsintzas K, Williams C. Human muscle glycogen metabolism during exercise. *Sport Med*. 1998;25(1):7–23.
 42. Smith RS, Efron B, Mah CD, et al. The impact of circadian misalignment on athletic performance in professional football players. *Sleep*. 2013;36(12):1999–2001.
 43. Anderson A, Murray G, Herlihy M, et al. Circadian effects on performance and effort in collegiate swimmers. *J Circadian Rhythms*. 2018;16.
 44. Rae DE, Stephenson KJ, Roden LC. Factors to consider when assessing diurnal variation in sports performance: the influence of chronotype and habitual training time-of-day. *Eur J Appl Physiol*. 2015;115(6):1339–49.
 45. Rossi A, Formenti D, Vitale JA, et al. The effect of chronotype on psychophysiological responses during aerobic self-paced exercises. *Percept Mot Skills*. 2015;121(3):840–55.
 46. Roveda E, Mulè A, Galasso L, et al. Effect of chronotype on motor skills specific to soccer in adolescent players. *Chronobiol Int*. 2020;37(4):552–63.
 47. Facer-Childs E, Brandstaetter R. Circadian phenotype composition is a major predictor of diurnal physical performance in teams. *Front Neurol*. 2015;6(1):11.
 48. Facer-Childs ER, Boiling S, Balanos GM. The effects of time of day and chronotype on cognitive and physical performance in healthy volunteers. *Sport Med*. 2018;4(1):1–12.
 49. Facer-Childs E, Brandstaetter R. The impact of circadian phenotype and time since awakening on diurnal performance in athletes. *Curr Biol*. 2015;25(4):518–22.
 50. Merikanto I, Kuula L, Lahti J, et al. Eveningness associates with lower physical activity from pre-to late adolescence. *Sleep Med*. 2020;74:189–98.



BÖLÜM 15

AĞRININ SİRKADİYEN KONTROLÜ

Havva SAYHAN KAPLAN¹
Mehmet Emin KESKİN²

GİRİŞ

Sağlık kurumlarına başvuruların en sık sebebi arasında ağrı yer almaktadır. Bazı ağrıların gündüz/gece vakitlerinde, aydınlık/karanlık ortamda, sıklık veya şiddetinde artış veya azalışla karakterize olduğu bildirilmiştir. Romatoid artritte karşılaşılan ağrılar ve migren bunlara örnek olarak verilebilir. Yakın zamanda yapılan araştırmalar bir takım inflamatuvar sitokinleri de günlük döngüyle ilişkilendirmiştir.

Birçok çalışma sirkadiyen ritim özelliği gösteren melatoninin ağrı ile ilişkisini araştırmıştır. Ağrı eşiğinin sirkadiyen ritimle değiştiği, yirmi dört saat ışık aydınlık uygulanması ile eşiğin azaldığı, sonrasında melatonin verilmesi ile azalan ağrı eşiğinin normale döndüğü ve melatoninin bazı ağrı sendromları ile ilişkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (1).

Sirkadiyen ritim bozukluğunun ve serum melatonin düzeyinin çeşitli ağrılarla ilişkisine dair çalışmalar mevcuttur. Migren, küme tipi baş ağrısı, fibromiyalji, nöropatik ağrıda sirkadiyen ritim ve melatonin ile ağrılar arasında anlamlı sonuçlar bulunmuştur (2).

¹ Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, hsayhan@gmail.com

² Uzm. Dr., SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, emin6559@hotmail.com



rine etkisi birçok deneysel ağrı modelinde ve farklı ağrı türlerinde çalışılmıştır. Melatoninin antinosiseptif etkisi de yapılan çalışmalarda ortaya çıkmıştır.

Yapılan çalışmalarda melatoninin sirkadiyen ritmi düzenleme ve bununla korele olarak da ağrı şikayetlerinde azalmaların olması, ağrı ve sirkadiyen ritim ilişkisini ortaya koymaktadır.

Ayrıca ağrı, nöroinflamasyon ve sirkadiyen ritim üzerine yapılan çalışmalarda mekanizmaların birbiriyle ilişkisi tespit edilmiştir. Bu alanda yapılacak çalışmalar artırılmalı ve ağrının kontrolünde fototerapi veya kronoterapinin kullanılabilirliği üzerine yoğunlaşılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Annals of Internal Medicine*. 2004; 140 (6): 441–451
2. Ambriz-Tututi MI, Rocha-González HI, Cruz SL, et al. Melatonin: a hormone that modulates pain. *Life Sciences*. 2009; 84(15-16):489-498.
3. Segal JP, Tresidder KA, Bhatt C, et al. Circadian control of pain and neuroinflammation. *Journal of neuroscience research*. 2018; 96(6): 1002-1020.
4. Williams LM, Hannah LT, Hastings MH, et al. Melatonin receptors in the rat brain and pituitary. *Journal of Pineal Research*. 1995; 19 (4): 173–177.
5. Gldoğuş F.Yoğun Bakım Hastalarında Ağrı Palyasyonu. şahinoğlu AH (ed.) *Yoğun Bakım Sounları ve Tedavileri* içinde. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2009. p.567-572
6. Yaksh TL, Luo DZ. Anatomy of the pain processing system. . In Steven D Waldman (eds.) *Pain Management*. Philadelphia, Saunders Elsevier 2007; 11-20.
7. Aydınlı I. Ağrının Fizyopatolojisi. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2005; 51:8-13.
8. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1997;14:2-31.
9. Hepler JR, Toomim CS, McCarthy KD, et al. Characterization of antisera to glutamate and aspartate. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 1988;36:13-22.
10. Akbay GD. Sirkadiyen Ritim ve Obezite. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2020;8.
11. Sukumaran S, Almon RR, DuBois DC, et al. Circadian rhythms in gene expression: Relationship to physiology, disease, drug disposition and drug ction. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2010;62(9-10):904-917.
12. Feng D, Lazar MA. Clocks, Metabolism, and the Epigenome. *Molecular Cell*. 2012;47(2):158-167.
13. Gooley J, Saper C. Anatomy of the Mammalian Circadian System. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 2005:335-350.
14. Szl S, şanlıer N. Sirkadiyen Ritim, Sağlık ve Beslenme İlişkisi. *Turkiye Klinikleri Journal Health Science*. 2017;2(2):100-109



15. Karamustafalıoğlu O, Baran E, Agomelatin ve Etki Mekanizması, *Journal of Mood Disorders*. 2012; 2(1):6-S13
16. Xu S, Wei W, Shen Y, et al. Studies on the antiinflammatory, immunoregulatory, and analgesic actions of melatonin. *Drug Development Research*. 1996; 39 (2): 167–173
17. Ackermann K, Stehle JH. Melatonin synthesis in the human pinea gland: advantages, implications, and difficulties. *Chronobiology International*. 2006, 23(1-2):369-379.
18. Webb SM, Domingo MP. Role of melatonin in health and disease. *Clinical Endocrinology*. 1995; 42(3);221-234
19. Boutin JA, Audinot V, Ferry G, et al. Molecular tools to study melatonin pathways and actions. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2005; 26(8); 412-419
20. Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocrine reviews*. 1991; 12(2);151-180
21. Witt-Enderby PA, Bennett J, Jarzynka MJ, et al. Melatonin receptors and their regulation: Biochemical and structural mechanisms. *Life Sciences*. 2003;72(20):2183–2198.
22. Sjöblom M, Jedstedt G, Flemstrom G. Peripheral melatonin mediates neural stimulation of duodenal mucosal bicarbonate secretion. *The Journal of Clinical Investigation*. 2001; 108(4):625–633.
23. Nosjean O, Ferro M, Coge F, et al. Identification of the melatonin-binding site MT3 as the quinone reductase 2. *Journal of Biological Chemistry*. 2000; 275(40):31311–31317.
24. Mickle A, Sood M, Zhang Z, et al. Antinociceptive Effects of Melatonin in a Rat Model of Post-Inflammatory Visceral Hyperalgesia: A Centrally Mediated Process. *Pain*. 2010; 149(3): 555–564.
25. Junker U, Wirz S. Chronobiology: influence of circadian rhythms on the therapy of severe pain. *Journal of oncology pharmacy practice*. 2010; 16(2): 81-87.
26. Bunger MK, Wilsbacher LD, Moran S M, et al. Mop3 is an essential component of the master circadian pacemaker in mammals. *Cell*. 2000; 103(7): 1009-1017.
27. Musiek, ES, Holtzman, DM. Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. *Science*. 2016; 354; 1004–1008.
28. Scheiermann C, Kunisaki Y, Frenette, PS. Circadian control of the immune system. *Nature Reviews Immunology*. 2013; 13: 190–198.
29. Zhang J, Li H, Teng H, et al. Regulation of peripheral clock to oscillation of substance P contributes to circadian inflammatory pain. *Anesthesiology*. 2012; 117: 149–160.
30. Bollinger T, Bollinger A, Skrum L, et al. Sleep-dependent activity of T cells and regulatory T cells. *Clinical and Experimental Immunology*. 2009; 155: 231–238.
31. Agorastos A, Hauger RL, Barkauskas DA, et al. Circadian rhythmicity, variability and correlation of interleukin-6 levels in plasma and cerebrospinal fluid of healthy men. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 44: 71–82.
32. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, et al. IL-6 and its circadian secretion in humans. *Neuroimmunomodulation*. 2005; 12: 131–140.
33. Druzd D, Matveeva O, Ince L, et al. Lymphocyte circadian clocks control lymph node trafficking and adaptive immune responses. *Immunity*. 2017; 46: 120–132.



BÖLÜM 16

SİRKADİYEN RİTİM VE ROMATOLOJİK HASTALIKLAR

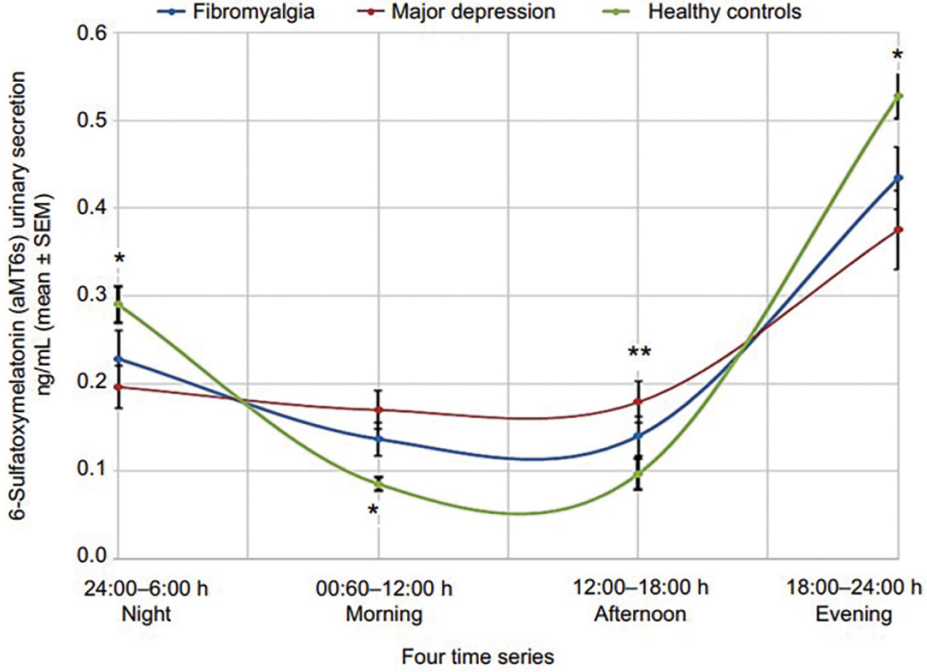
Murat TOPRAK¹

GİRİŞ

Sirkadiyen ritim (2017 Nobel Tıp Ödülü, sirkadiyen ritimleri düzenleyen gen ve protein ağının keşfine katkıda bulunan bilim insanlarına verildi), organizmanın işlevlerini 24 saatlik periyotta senkronize etmek için gerekli olan günlük fizyolojik fonksiyonları yönetir (1). Sirkadiyen ritimler, hem merkezi sinir sistemi düzeyinde hem de periferik hücrelerde bulunan biyolojik saatlerin etkisi altında, çeşitli günlük aktiviteleri, uykuyu, beslenme zamanlarını, enerji metabolizmasını, endokrin ve bağışıklık fonksiyonları ile ilgili durumları düzenler (2) (Şekil 1).

İmmün sistem, organizmayı infeksiyöz ajanlar (bakteriler, virüsler, parazitler) yanı sıra kanser hücrelerine karşı koruyan karmaşık bir fizyolojik mekanizmalar dizisidir (3). İmmün sistem fonksiyonları da gün içinde değişmektedir. Bazı çalışmalarda, özellikle inflamatuvar süreçlerde, doğuştan gelen bağışıklık cevaplarının sirkadiyen kontrolü olduğunu göstermiştir. Örneğin, bakteriyel endotoksin (örneğin, lipopolisakkarit (LPS) ile in vitro veya in vivo tehdit üzerine, makrofajlar günün saatine bağlı olarak farklı seviyelerde inflamatuvar sitokinler salgılar. Temel kronobiyolojik araştırmalar, sirkadiyen saatin immünolojide oynadığı önemli rolü kesin olarak göstermiştir (4).

¹ Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi FTR AD, dr.murattoprak@gmail.com



Şekil. 6. 6-Sülfatoksimeletatonin (aMT6s) idrardan atılımının zamansal farklılıkları. FM, fibromiyalji; HC, sağlıklı kontrol; MDB, majör depresyon bozukluğu (28).

FM hastalarında ağrı ve kortizol üzerine yapılan ve 263 makaleden 12'sinin incelendiği bir meta analizde, bazı parametrelerde değişiklikler gözlenmiş olsa da, ağrı ile kortizol arasında bir bağlantı kurulamamıştır (29).

Bir nöroendokrin organ olan pineal bezin magnetik rezonans görüntülem ile değerlendirildiği bir çalışmada ise, FM kadın hastaları ile sağlıklı kontroller arasında pineal bez hacimlerini, kist prevalansı ve parankim epifiz hacmi arasında anlamlı bir ilişki bulundu (30).

KAYNAKLAR

1. Gibbs JE, Ray DW. The role of the circadian clock in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.*2013;21;15(1):205.
2. Cutolo M. Circadian rhythms and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2019;86(3):327-333.
3. Labrecque N, Cermakian N. Circadian Clocks in the Immune System. *J Biol Rhythms.* 2015;30(4):277-290.



4. Oster H, Ray DW. Chronoimmunology: from preclinical assessments to clinical applications. *Semin Immunopathol* 2022;44(2):149-151.
5. Lange T, Luebber F, Grasshoff H, et al. The contribution of sleep to the neuroendocrine regulation of rhythms in human leukocyte traffic. *Semin Immunopathol*. 2022;44(2):239-254.
6. Pourcet B, Duez H. Circadian Control of Inflammasome Pathways: Implications for Circadian Medicine. *Front Immunol*. 2020;31:11:1630.
7. Selfridge JM, Gotoh T, Schifffhauer S, et al. Chronotherapy: Intuitive, Sound, Founded. But Not Broadly Applied. *Drugs*. 2016;76(16):1507-1521.
8. Jahanban-Esfahlan R, Mehrzadi S, Reiter RJ, et al. Melatonin in regulation of inflammatory pathways in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: involvement of circadian clock genes. *Br J Pharmacol*. 2018;175:3230– 3238.
9. Crofford LJ, Kalogeras KT, Mastorakos G, et al. Circadian relationships between interleukin (IL)-6 and hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones: failure of IL-6 to cause sustained hypercortisolism in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1279–83.
10. Straub RH, Cutolo M. Circadian rhythms in rheumatoid arthritis: implications for pathophysiology and therapeutic management. *Arthritis Res Ther*. 2007;56:399–408.
11. Cutolo M, Paolino S, Gotelli E. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis still on first line: the reasons. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(5):417-420.
12. Buttgereit F, Doering G, Schaeffler A, et al. Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:205–214.
13. Buttgereit F, Mehta D, Kirwan J, et al. Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis*. 2013;72:204–210.
14. Cutolo M, Hopp M, Liebscher S, et al. Modified-release prednisone for polymyalgia rheumatica: a multicentre, randomised, active-controlled, double-blind, parallel-group study. *RMD Open*. 2017;3:e000426.
15. Miler E, Stapleton PP, Mapplebeck S, et al. Circulating interleukin-6 as a biomarker in a randomized controlled trial of modified-release prednisone vs immediate-release prednisolone, in newly diagnosed patients with giant cell arteritis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22:1900–1904.
16. Cutolo M. Glucocorticoids and chronotherapy in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2016;2(1).
17. To H, Yoshimatsu H, Tomonari M, et al. Methotrexate chronotherapy is effective against rheumatoid arthritis. *Chronobiol Int*. 2011;28(3):267-74.
18. Suzuki K, Yoshida K, Ueha T, et al. Methotrexate upregulates circadian transcriptional factors PAR bZIP to induce apoptosis on rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):55.
19. Torres-Ruiz J, Sulli A, Cutolo M, et al. Air travel, circadian rhythms/hormones, and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53:117–125.



20. Kartha LB, Chandrashekar L, Rajappa M, et al. Serum melatonin levels in psoriasis and associated depressive symptoms. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(6):e123–e125.
21. Slominski AT, Hardeland R, Zmijewski MA, et al. Melatonin: a cutaneous perspective on its production, metabolism, and functions. *J Invest Dermatol*. 2018;138(3):490–499.
22. Rezzani R, Rodella LF, Favero G, et al. Attenuation of ultraviolet A-induced alterations in NIH3T3 dermal fibroblasts by melatonin. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):382–391.
23. Spies CM, Cutolo M, Straub RH, et al. More night than day--circadian rhythms in polymyalgia rheumatica and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2010;37(5):894-9.
24. Focan C, Alvin M, Focan-Hensard D, et al. Chronobiological aspects of spondylarthritis. *Ann Rev Chronopharmac*. 1988;5:17–20.
25. Reinberg A, Manfredi R, Kahn MF, et al. Tenoxicam chronotherapy of rheumatic diseases. *Ann Rev Chronopharmac*. 1990;7:293–6.
26. Perdiz P, Wacher N, Laredo-Sanchez F, et al. Circadian variation of human acute phase response. *Arch Med Res*. 1996;27:157–63.
27. Mohandas R, Douma LG, Scindia Y, et al. Circadian rhythms and renal pathophysiology. *J Clin Invest*. 2022;1;132(3):e14827 7.
28. Caumo W, Hidalgo MP, Souza A, et al. Melatonin is a biomarker of circadian dysregulation and is correlated with major depression and fibromyalgia symptom severity. *J Pain Res*. 2019; 31;12:545-556.
29. Úbeda-D'Ocasar E, Jiménez Díaz-Benito V, Gallego-Sendarrubias GM, et al. Pain and Cortisol in Patients with Fibromyalgia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2020;9;10(11):922.
30. Leon-Llamas JL, Villafaina S, Murillo-Garcia A, et al. Relationship between pineal gland, sleep and melatonin in fibromyalgia women: a magnetic resonance imaging study. *Acta Neuropsychiatr*. 2021;14:1-9.



BÖLÜM 17

SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARINA SİRKADİYEN SAAT AÇISINDAN BAKIŞ

Hanifi YILDIZ¹

AMAÇ

Akciğerler, temelde soluk gazlarının iletiminin olduğu hava yolları ve gaz değişiminin meydana geldiği parankim denilen iki kompartmandan oluşmaktadır (1). Akciğerleri etkileyen hastalıklar bu iki kompartmanı da etkileyebilmekle birlikte bazen bir kompartmanı daha ağırlıklı olarak tutabilmektedir. Bu bölümde biyolojik saatin çerçevesinden akciğer parankimi ve hava yollarını etkileyen hastalıklar değerlendirilecektir.

GİRİŞ

Canlıların hayatı sıcaklık ile olduğu gibi gece ve gündüz veya mevsimler olarak adlandırdığımız zamansal döngüler ve aralıklar ile belirgin olarak ilişkili ve sınırlıdır (2). Biyolojik saatin sağlık üzerindeki etkisi son yıllarda daha fazla araştırmacıların ilgisini çekmiştir (3-5).

Canlı biyolojisinin günlük zaman döngülerine olan etkisini değerlendiren bilim dalına kronobiyoloji denilir. Biyolojik varlıkların günlük zamansal döngüler üzerine birçok etkisinin olduğu bilinmektedir (2-6).

Memelilerde en kolay gözlemlenebilir süreçler davranışsal olduğundan, moleküler saatin merkezi sinir sisteminde seçici olarak çalışacağı düşünülmüştür. Bununla birlikte, zaman veya saat ile ilişkili genlerinin memelilerdeki çoğu çekirdekli hücrede eksprese edildiği ve akciğerler de dahil olmak üzere bireysel

¹ Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, yhanifi1980@gmail.com



KAYNAKLAR

1. Chaudhry R, Bordoni B. Anatomy, Thorax, Lungs. StatPearls. Treasure Island (FL) 2022;1-7.
2. Portner HO. Climate variations and the physiological basis of temperature dependent biogeography: systemic to molecular hierarchy of thermal tolerance in animals. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2002;132(4):739-761.
3. da Silva PM, Nobre FL. (Biological rhythms in man. Particular aspects in medicine). *Acta Med Port.* 1993;6(2):95-99.
4. Lemmer B. Discoveries of rhythms in human biological functions: a historical review. *Chronobiol Int.* 2009;26(6):1019-1068.
5. Lemmer B. (Chronobiology and chronopharmacology of cardiovascular diseases). *Wien Med Wochenschr.* 1995;145(17-18):445-447.
6. Nosal C, Ehlers A, Haspel JA. Why Lungs Keep Time: Circadian Rhythms and Lung Immunity. *Annu Rev Physiol.* 2020;82:391-412.
7. Yoo SH, Yamazaki S, Lowrey PL, et al. PERIOD2::LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(15):5339-5346.
8. Weaver DR. The suprachiasmatic nucleus: a 25-year retrospective. *J Biol Rhythms.* 1998;13(2):100-112.
9. Hsu CN, Tain YL. Light and Circadian Signaling Pathway in Pregnancy: Programming of Adult Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6).
10. Kaur S, Teoh AN, Shukri NHM, et al. Circadian rhythm and its association with birth and infant outcomes: research protocol of a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):96.
11. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA 2021:1-217.
12. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2022;205(1):17-35.
13. Levy ML, Fletcher M, Price DB, et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J.* 2006;15(1):20-34.
14. Smolensky MH, Barnes PJ, Reinberg A, et al. Chronobiology and asthma. I. Day-night differences in bronchial patency and dyspnea and circadian rhythm dependencies. *J Asthma.* 1986;23(6):321-343.
15. Sasaki H, Zhang Y, Emala CW, Sr., et al. Melatonin MT2 receptor is expressed and potentiates contraction in human airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;321(6):L991-L1005.
16. Habtemariam S, Daglia M, Sureda A, et al. Melatonin and Respiratory Diseases: A Review. *Curr Top Med Chem.* 2017;17(4):467-488.
17. Maidstone RJ, Turner J, Vetter C, et al. Night shift work is associated with an increased risk of asthma. *Thorax.* 2021;76(1):53-60.
18. Mills JN. Human circadian rhythms. *Physiol Rev.* 1966;46(1):128-171.



19. Smolensky MH, McGovern JP, Scott PH, et al. Chronobiology and asthma. II. Body-time-dependent differences in the kinetics and effects of bronchodilator medications. *J Asthma*. 1987;24(2):91-134.
20. Mirza S, Clay RD, Koslow MA, et al. COPD Guidelines: A Review of the 2018 GOLD Report. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(10):1488-1502.
21. Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Clin Chest Med*. 2020;41(3):421-438.
22. Kim V, Aaron SD. What is a COPD exacerbation? Current definitions, pitfalls, challenges and opportunities for improvement. *Eur Respir J*. 2018;52(5).
23. Krakowiak K, Durrington HJ. The Role of the Body Clock in Asthma and COPD: Implication for Treatment. *Pulm Ther*. 2018;4(1):29-43.
24. Paudel KR, Jha SK, Allam V, et al. Recent Advances in Chronotherapy Targeting Respiratory Diseases. *Pharmaceutics*. 2021;13(12).
25. Mavroudis PD, Jusko WJ. Mathematical modeling of mammalian circadian clocks affecting drug and disease responses. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2021;48(3):375-386.
26. Güzel Özdemir P. Uyku, Sirkadiyen Ritim ve Solunum Yetmezliği In Sayhan Kaplan H, (Ed). Solunum Yetmezliği: *Akademisyen Kitabevi A.Ş.* 2021:299-311.
27. Shilo L, Dagan Y, Smorjik Y, et al. Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: a pilot study. *Chronobiol Int*. 2000;17(1):71-76.
28. Terzano C, Petrojanni A, Conti V, et al. Rational timing of combination therapy with tiotropium and formoterol in moderate and severe COPD. *Respir Med*. 2008;102(12):1701-1707.
29. Li J, Chen R, Ji M, et al. Cisplatin-based chronotherapy for advanced non-small cell lung cancer patients: a randomized controlled study and its pharmacokinetics analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76(3):651-655.
30. Mazzoccoli G, Kvetnoy I, Mironova E, et al. The melatonergic pathway and its interactions in modulating respiratory system disorders. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111397.
31. Heukels P, Moor CC, von der Thusen JH, et al. Inflammation and immunity in IPF pathogenesis and treatment. *Respir Med*. 2019;147:79-91.
32. (Neurochemical mechanisms of sleep regulation). *Glas Srp Akad Nauka Med*. 2009(50):97-109.
33. Soreca I. The role of circadian rhythms in Obstructive Sleep Apnea symptoms and novel targets for treatment. *Chronobiol Int*. 2021;38(9):1274-1282.
34. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-1394.
35. Jagannath A, Taylor L, Wakaf Z, et al. The genetics of circadian rhythms, sleep and health. *Hum Mol Genet*. 2017;26(R2):R128-R138.
36. Butler MP, Smales C, Wu H, et al. The Circadian System Contributes to Apnea Lengthening across the Night in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 2015;38(11):1793-1801.
37. Gaspar LS, Hesse J, Yalcin M, et al. Long-term continuous positive airway pressure treatment ameliorates biological clock disruptions in obstructive sleep apnea. *EBioMedicine*. 2021;65:103248.



BÖLÜM 18

KRONOBİYOLOJİ, UYKU VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Nesim ALADAĞ¹

GİRİŞ

Tüm canlılarda belirli bir biyolojik döngü vardır. Döngüler 24 saatlik olacağı gibi aylık, mevsimsel de olabilir. Ayrıca menstrüal döngüleri, hayvanların göç ve uyku dönemlerini de bu döngülere örnek olarak verebiliriz. Kronobiyoloji en çok bedenin **uyku-uyanıklık döngüsünü kontrol eden** biyolojik bir mekanizma olan sirkadiyen ritim (SR) üzerinde durur. SR; hormonların ne zaman, hangi amaçlarla salgılanacağını, kasların ne zaman dinlenme ihtiyacı olduğunu, bağışıklık sisteminin iyileşme aralığını belirler yani kısacası bedendeki tüm metabolik aktiviteleri belirler (1). Sistemin ilk tetikleyicisi olan doğal ışığın retina-daki proteinler tarafından algılanması ve daha sonra beynin ana saati olan hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdeğe (SKÇ) gelmesiyle SR başlar. Bu sinyaller sayesinde üst kiazmatik çekirdek, epifiz ve hipofiz bezine sürekli bilgi verir ve böylece vücut sıcaklığı, kan basıncı gibi fizyolojik olayları düzenleyen melatonin, kortizol ve adrenalin gibi hormonlar vücutta salgılanır (2) (Şekil 1). Yüksek miktarda mavi ışık içeren güneş ışığı bedeni; uyanması, aktif olması için uyarır. Doğal ışık gün içerisinde giderek hafifleyip, akşam yok olduğunda da SKÇ bedene yavaşlama, yeniden şarj olma yani uyuma sinyali gönderir. Bu uyarıyı da **melatonin hormonu salgısını aşamalı olarak yükselterek** yapar. Gecenin ilk yarısı en yüksek miktarına ulaşan melatonin, ikinci yarısında giderek azalır ve en az olduğu vakit sabahın ilk ışıklarına rastlar. Beden göze çarpan mavi ışık ile yeniden uyanır ve bu ritim 24 saatte bir tekrarlar (3, 4). Yapılan çalışmalarda; her tür hücrenin SR' ne uyumlu olarak genetik kodunda saat genleri bulunur.

¹ Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Kardiyoloji Kliniği, nesimaladag@hotmail.com



maların daha iyi anlaşılması gerekir.

Sonuç olarak SR aritmi oluşumunu ve dolayısıyla AKÖ ve malign aritmi oluşumunu etkiler. Aritmilerin kronobiyolojisinin daha iyi bilinmesi, biyolojik ritimlerin bozulmasının etkisini azaltmak için önleyici stratejilerin yanı sıra daha spesifik ve etkili tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır. Bu umut verici konu hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca bireyselleştirilmiş kardiyak sirkadiyen gen düzenlemesinin moleküler mekanizmalarını ve karmaşık düzenlemesini anlamak, kardiyovasküler riskleri azaltmak için davranışsal risk faktörlerimizi değiştirmemize ve etkili tedaviler geliştirmemize olanak sağlayacaktır. SR sadece sağlığı değil ilaç verimliliğini de etkiler. Bu yüzden kardiyovasküler hastalıkları tedavi etmeye yönelik bazı ilaçların zamana bağlı etkiler gösterdiğinin rapor edilmesi şaşırtıcı değildir. Kardiyovasküler hastalıklar için geliştirilen ilaçların etkilerine ek olarak verilme zamanının etkisi de araştırılmalıdır. Günümüzde ilaçların verilme zaman dilimleri sabah- öğle- akşam ve tokluk- açlık olarak ilaçlar reçete ediliyor. Kronoterapi bilimi geliştikçe kişinin sirkadiyen döngüsüne göre en iyi tedavi zamanı belirlenebilir.

KAYNAKLAR

1. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mellow M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms*. 2003; 18(1):80-90. doi: 10.1177/0748730402239679.
2. Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2003; 4(8):649-61. doi: 10.1038/nrn1177.
3. Montaruli A, Galasso L, Caumo A, et al. The Circadian Typology: The Role of Physical Activity and Melatonin. *Sport Sci. Health*. 2017;13:469-476. doi: 10.1007/s11332-017-0389-y.
4. Escames G, Ozturk G, Baño-Otálora B, et al. Exercise and melatonin in humans: reciprocal benefits. *J Pineal Res*. 2012, 52(1):1-11. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00924.x.
5. Bargiello TA, Jackson FR, Young MW. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature*. 1984; 20-1985, 2;312(5996):752-4. doi: 10.1038/312752a0.
6. Zhang L, Ptáček LJ, Fu YH. Diversity of human clock genotypes and consequences. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2013;119:51-81. doi: 10.1016/B978-0-12-396971-2.00003-8.
7. Albrecht U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron*. 2012, 26;74(2):246-60. doi: 10.1016/j.neuron.2012.04.006.
8. Bedrosian TA, Fonken LK, Nelson RJ. Endocrine Effects of Circadian Disruption. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:109-31. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105102.



9. Berry RB, Gamaldo CE, Harding SM, et al. AASM Scoring Manual Version 2.2 Updates: New Chapters for Scoring Infant Sleep Staging and Home Sleep Apnea Testing. *J Clin Sleep Med*. 2015, 15;11(11):1253-4. doi: 10.5664/jcsm.5176.
10. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: An overview. *Princ. Pract. Sleep Med*. 2005;4(1):13-23.
11. Calandra-Buonaura G, Provini F, Guaraldi P, et al. Cardiovascular autonomic dysfunctions and sleep disorders. *Sleep Med. Rev*. 2016;26:43-56. doi: 10.1016/j.smr.2015.05.005.
12. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, et al. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*. 1993, 4;328(5):303-7. doi: 10.1056/NEJM199302043280502.
13. Hanak V, Somers VK. Cardiovascular and cerebrovascular physiology in sleep. *Handb Clin Neurol*. 2011;98:315-25. doi: 10.1016/B978-0-444-52006-7.00019-8.
14. Davidson AJ, London B, Block GD, et al. Cardiovascular tissues contain independent circadian clocks. *Clin Exp Hypertens*. 2005; 27(2-3):307-11.
15. Young ME, Bray MS. Potential role for peripheral circadian clock dyssynchrony in the pathogenesis of cardiovascular dysfunction. *Sleep Med*. 2007, 8(6):656-67. doi: 10.1016/j.sleep.2006.12.010.
16. Portaluppi F, Hermida RC. Circadian rhythms in cardiac arrhythmias and opportunities for their chronotherapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007, 31;59(9-10):940-51. doi: 10.1016/j.addr.2006.10.011.
17. Manfredini R, Fabbian F, Manfredini F, et al. Chronobiology in aortic diseases - "is this really a random phenomenon?". *Prog Cardiovasc Dis*. 2013; 56(1):116-24. doi: 10.1016/j.pcad.2013.04.001.
18. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, et al. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol*. 1997 Jun 1;79(11):1512-6. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00181-1. Erratum in: *Am J Cardiol* 1998, 15;81(2):260.
19. Degaute JP, van de Borne P, Linkowski P, et al. Quantitative analysis of the 24-hour blood pressure and heart rate patterns in young men. *Hypertension*. 1991, 18(2):199-210. doi: 10.1161/01.hyp.18.2.199.
20. Wang Y, D'Souza A, Johnsen A, et al. Circadian rhythm in heart rate is due to an intrinsic circadian clock in the sinus node. In: *European Heart J*. Great Clarendon st, Oxford ox2 6dp, England: Oxford Univ Press, 2016. p. 618-618.
21. Gula LJ, Krahn AD, Skanes AC, et al. Clinical relevance of arrhythmias during sleep: guidance for clinicians. *Heart*. 2004; 90(3):347-52. doi: 10.1136/hrt.2003.019323.
22. Holty JEC, Guilleminault C. REM-related bradyarrhythmia syndrome. *Sleep Med Rev*. 2011, 15(3):143-51. doi: 10.1016/j.smr.2010.09.001.
23. Grimm W, Koehler U, Fus E, et al. Outcome of patients with sleep apnea-associated severe bradyarrhythmias after continuous positive airway pressure therapy. *Am J Cardiol*. 2000, 15;86(6):688-92, A9. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01055-9.



24. Irwin JM, McCarthy EA, Wilkinson WE, et al. Circadian occurrence of symptomatic paroxysmal supraventricular tachycardia in untreated patients. *Circulation*. 1988, 77: 298–300. doi: 10.1161/01.cir.77.2.298.
25. Rubenstein JC, Freher M, Kadish A, et al. Diurnal heart rate patterns in inappropriate sinus tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010; 33(8):911-9. doi: 10.1111/j.1540-8159.2010.02725.x.
26. Shusterman V, Warman E, London B, et al. Nocturnal peak in atrial tachyarrhythmia occurrence as a function of arrhythmia burden. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012, 23(6):604-11. doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02263.x.
27. Lanza GA, Cortellessa MC, Rebuzzi AG, et al. Reproducibility in circadian rhythm of ventricular premature complexes. *Am J Cardiol*. 1990; 1;66(15):1099-106. doi: 10.1016/0002-9149(90)90512-y.
28. Goldstein S, Zoble RG, Akiyama T, et al. Relation of circadian ventricular ectopic activity to cardiac mortality. CAST Investigators. *Am J Cardiol*. 1996, 15;78(8):881-5. doi: 10.1016/s0002-9149(96)00461-4.
29. Chen M, Wang Q, Sun J, et al. Utility of Circadian Variability Patterns in Differentiating Origins of Premature Ventricular Complexes. *J Interv Cardiol*. 2020, 30;2020:7417912. doi: 10.1155/2020/7417912.
30. Twidale N, Taylor S, Heddle WF, et al. Morning increase in the time of onset of sustained ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1989; 15;64(18):1204-1206. doi: 10.1016/0002-9149(89)90881-3.
31. Lucente M, Rebuzzi AG, Lanza GA, et al. Circadian variation of ventricular tachycardia in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1988; 1;62(10 Pt 1):670-4. doi: 10.1016/0002-9149(88)91200-3.
32. Englund A, Behrens S, Wegscheider K, et al. Circadian variation of malignant ventricular arrhythmias in patients with ischemic and nonischemic heart disease after cardioverter defibrillator implantation. European 7219 Jewel Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1999, 1;34(5):1560-8. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00369-1.
33. Gardner RT, Ripplinger CM, Myles RC, et al. Molecular Mechanisms of Sympathetic Remodeling and Arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016, 9(2):e001359. doi: 10.1161/CIRCEP.115.001359.
34. Diekman CO, Wei N. Circadian Rhythms of Early Afterdepolarizations and Ventricular Arrhythmias in a Cardiomyocyte Model. *Biophys J*. 2021, 19;120(2):319-333. doi: 10.1016/j.bpj.2020.11.2264.
35. Patton KK, Hellkamp AS, Lee KL, et al; SCD-HeFT Investigators. Unexpected deviation in circadian variation of ventricular arrhythmias: the SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2014, 24;63(24):2702-8. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.072.
36. Kim SH, Nam GB, Baek S, et al. Circadian and seasonal variations of ventricular tachyarrhythmias in patients with early repolarization syndrome and Brugada syndrome: analysis of patients with implantable cardioverter defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012, 23(7):757-63. doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02287.x.



37. Takigawa M, Kawamura M, Noda T, et al. Seasonal and circadian distributions of cardiac events in genotyped patients with congenital long QT syndrome. *Circ J*. 2012;76(9):2112-8. doi: 10.1253/circj.cj-12-0213.
38. Knutsson A, Boggild H. Shiftwork and cardiovascular disease: review of disease mechanisms. *Rev Environ Health*. 2000, 15(4):359-72. doi: 10.1515/reveh.2000.15.4.359.
39. Bernardi J, Aromolaran KA, Zhu H, et al. Circadian Mechanisms: Cardiac Ion Channel Remodeling and Arrhythmias. *Front Physiol*. 2021, 14;11:611860. doi: 10.3389/fphys.2020.611860.
40. Litinski M, Scheer FA, Shea SA. Influence of the Circadian System on Disease Severity. *Sleep Med Clin*. 2009, 1;4(2):143-163. doi: 10.1016/j.jsmc.2009.02.005.
41. Cohn PF, Lawson WE. Effects of long-acting propranolol on A.M. and P.M. peaks in silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 1989, 1;63(12):872-3. doi: 10.1016/0002-9149(89)90061-1.
42. Sica D, Frishman WH, Manowitz N. Pharmacokinetics of propranolol after single and multiple dosing with sustained release propranolol or propranolol CR (innopran XL) , a new chronotherapeutic formulation. *Heart Dis*. 2003, 5(3):176-81. doi: 10.1097/01.HDX.0000074436.09658.3b.
43. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, et al. Circadian variation of acute myocardial infarction and the effect of low-dose aspirin in a randomized trial of physicians. *Circulation*. 1990;82(3):897-902. doi: 10.1161/01.cir.82.3.897.
44. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, et al. Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2005 20;46(6):975-83. doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.071.
45. Buttgereit F, Doering G, Schaeffler A, et al. Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 19;371(9608):205-14. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60132-4.



BÖLÜM 19

NÖROLOJİK HASTALIKLAR VE SİRKADİYEN RİTİM

Aysel MİLANLIOĞLU¹

GİRİŞ

Sirkadiyen ritim; canlıların bir günlük zaman dilimi içerisindeki uyku ve uyanıklık durumlarından diğer tüm sistemik fonksiyonlarına kadar hücresel düzeyde aktivitelerinin belirlenmesine neden olan biyolojik zamanlama sistemidir. Sağlıklı bireylerde sirkadiyen ritim; uyku uyanıklık döngüsü, yeme davranışları, hormon salınımı, kan basıncı ve beden ısısının regülasyonu gibi pek çok fizyolojik parametrenin düzenlenmesinde önemli role sahiptir. 1970’li yıllarda ciddi derecede uyku-uyanıklık siklus bozukluğu olan hastalarda saptanan supra-kiazmatik nükleus (SCN) lezyonları nedeni ile SCN’un sirkadiyen ritim jeneratörü olduğu ortaya konulmuş ve bu alanda araştırmalar hız kazanmıştır. İlk keşfedilen Clock geni ve sonrasında yine sirkadiyen ritimle ilişkili olduğu düşünülen Period, Cryptochrome ve BMAL1 genlerinin ekspresyonları ile hücresel düzeyde çeşitli fonksiyonların sirkadiyen ritmi düzenlendiği ortaya konulmuştur(1,2).

Alzheimer Demansda Uyku ve Sirkadiyen Ritim

Alzheimer hastalığı (AH), tüm dünyada en sık görülen demans nedeni olup; yaşlı nüfusun artması ile birlikte prevalansı da her geçen gün artmaktadır (3). Alzheimer hastalığı ve sirkadiyen ritim bozuklukları arasında patogenetik açıdan bazı ortak etkileşim gösteren yönler bulunmaktadır (4). Literatüre bakıldığında amiloid kaskad hipotezinde beyin omurilik sıvısı ami-

¹ Prof. Dr., Van Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, ayselmilanlioglu@yahoo.com



KAYNAKLAR

1. Rosenwasser AM, Turek FW. Neurobiology of Circadian Rhythm Regulation. *Sleep Medicine Clinics*. 2015;10(4):403-412. doi:10.1016/j.jsmc.2015.08.003
2. Zelinski EL, Deibel SH, McDonald RJ. The trouble with circadian clock dysfunction: multiple deleterious effects on the brain and body. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2014;40:80-10. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.01.007
3. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2020. doi:10.1002/alz.12068.
4. Homolak J, Mudrovčić M, Vukić B, et al. Circadian Rhythm and Alzheimer's Disease. *Medical Sciences (Basel)*. 2018;6(3):52. doi:10.3390/medsci6030052
5. Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, et al. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science (New York, NY)*. 2009;326(5955):1005-1007. doi:10.1126/science.1180962
6. Kress BT, Iliff JJ, Xia M, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Annals of Neurology*. 2014;76(6):845-861. doi: 10.1002/ana.24271
7. Coogan AN, Schutová B, Husung S, et al. The circadian system in Alzheimer's disease: disturbances, mechanisms, and opportunities. *Biological Psychiatry*. 2013;74(5):333-339. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.11.021
8. Di Meco A, Joshi YB, Praticò D. Sleep deprivation impairs memory, tau metabolism, and synaptic integrity of a mouse model of Alzheimer's disease with plaques and tangles. *Neurobiol Aging*. 2014;35(8):1813-1820. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.011
9. Holth J, Patel T, Holtzman DM. Sleep in Alzheimer's Disease - Beyond Amyloid. *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms*. 2017;2:4-14. doi: 10.1016/j.nbscr.2016.08.002
10. Stevanovic K, Yunus A, Joly-Amado A, et al. Disruption of normal circadian clock function in a mouse model of tauopathy. *Experimental Neurology*. 2017;294:58-67. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.04.015
11. Lim AS, Yu L, Kowgier M, Schneider JA, et al. Modification of the relationship of the apolipoprotein E ϵ 4 allele to the risk of Alzheimer disease and neurofibrillary tangle density by sleep. *JAMA Neurology*. 2013;70(12):1544-1551. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4215
12. Wu YH, Feenstra MG, Zhou JN, et al. Molecular changes underlying reduced pineal melatonin levels in Alzheimer disease: alterations in preclinical and clinical stages. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(12):5898-5906. doi: 10.1210/jc.2003-030833
13. Tholfson LK, Larsen JP, Schulz J, et al. Development of excessive daytime sleepiness in early Parkinson disease. *Neurology*. 2015;85(2):162-168. doi: 10.1212/WNL.0000000000001737
14. Breen DP, Vuono R, Nawarathna U, et al. Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease. *JAMA Neurol* 2014;71(5):589-595. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.65



15. Bolitho SJ, Naismith SL, Rajaratnam SM, et al. Disturbances in melatonin secretion and circadian sleep-wake regulation in Parkinson disease. *Sleep Med.* 2014;15(3):342-347. doi: 10.1016/j.sleep.2013.10.016
16. Berganzo K, Diez-Arrola B, Tijero B, et al. Nocturnal hypertension and dysautonomia in patients with Parkinson's disease: Are they related?. *J Neurol.* 2013;260(7):1752-1756. doi: 10.1007/s00415-013-6859-5
17. Bordet R, Devos D, Brique S, et al. Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2003;26(2):65-72. doi: 10.1097/00002826-200303000-00005
18. Dong H, Wang J, Yang YF, et al. Dorsal striatum dopamine levels fluctuate across the sleep-wake cycle and respond to salient stimuli in mice. *Frontiers in Neuroscience.* 2019;13:242. doi: 10.3389/fnins.2019.00242
19. Baumann CR, Kilic E, Petit B, et al. Sleep EEG changes after middle cerebral artery infarcts in mice: different effects of striatal and cortical lesions. *Sleep.* 2006;29(10):1339-1344. doi: 10.1093/sleep/29.10.1339
20. Babu CS, Ramanathan M. Post-ischemic administration of nimodipine following focal cerebral ischemic-reperfusion injury in rats alleviated excitotoxicity, neurobehavioural alterations and partially the bioenergetics. *International Journal of Developmental Neuroscience.* 2011;29(1):93-105. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2010.08.001
21. Dinges DF, Douglas SD, Hamarman S, et al. Sleep deprivation and human immune function. *Advances in Neuroimmunology.* 1995;5(2):97-110. doi: 10.1016/0960-5428(95)00002-j
22. Gao B, Kilic E, Baumann CR, et al. Gamma-hydroxybutyrate accelerates functional recovery after focal cerebral ischemia. *Cerebrovascular Diseases.* 2008;26(4):413-419. doi: 10.1159/000151683
23. Lanigar S, Bandyopadhyay S. Sleep and epilepsy: a complex interplay. *Missouri Medicine.* 2017;114(6):453-457.
24. Staniszewska A, Mąka A, Religioni U, et al. Sleep disturbances among patients with epilepsy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2017;13:1797-1803. doi: 10.2147/NDT.S136868
25. Bialasiewicz P, Nowak D. Obstructive sleep apnea syndrome and nocturnal epilepsy with tonic seizures. *Epileptic Disorders.* 2009;11(4):320-323. doi: 10.1684/epd.2009.0277
26. Degen R, Degen HE. A comparative study of the diagnostic value of drug-induced sleep EEGs and sleep EEGs following sleep deprivation in patients with complex partial seizures. *Journal of Neurology.* 1981;225(2):85-93. doi: 10.1007/BF00313322
27. Kotagal P. The relationship between sleep and epilepsy. *Seminars in Pediatric Neurology.* 2001;8(4):241-250. doi: 10.1053/spen.2001.29476
28. Jain SV, Glauser TA. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia.* 2014;55(1):26-37. doi: 10.1111/epi.12478



29. Kaminska M, Kimoff RJ, Schwartzman K, et al. Sleep disorders and fatigue in multiple sclerosis: evidence for association and interaction. *Journal of the Neurological Sciences*. 2021;302(1-2):7-13. doi: 10.1016/j.jns.2010.12.008
30. Papantoniou K, Massa J, Devore E, et al. Rotating night shift work and risk of multiple sclerosis in the Nurses' Health Studies. *Occupational and Environmental Medicine*. 2019;76(10):733-738. doi: 10.1136/oemed-2019-106016
31. Chalah MA, Ayache SS. Is there a link between inflammation and fatigue in multiple sclerosis?. *Journal of Inflammation Research*. 2018;11:253-264. doi: 10.2147/JIR.S167199. eCollection 2018
32. Bellesi M, Pfister-Genskow M, Maret S, et al. Effects of sleep and wake on oligodendrocytes and their precursors. *Journal of Neuroscience*. 2013;33(36):14288-14300. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5102-12.2013
33. Loddenkemper T, Lockley SW, Kaleyias J, et al. Chronobiology of epilepsy: Diagnostic and therapeutic implications of chrono-epileptology. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28(2):146-153. doi: 10.1097/WNP.0b013e31821213d4
34. Maasumi K, Tepper SJ, Krieger JS. Menstrual migraine and treatment options. *Review Headache*. 2017;57(2):194-208. doi: 10.1111/head.12978. Epub 2016 Dec 2.
35. Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: Examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache*. 2005;45(7):904-910. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05159.x
36. Hougaard A, Amin FM, Hauge AW, et al. Provocation of migraine with aura using natural trigger factors. *Neurology*. 2013;81(23):2057. doi: 10.1212/01.wnl.0000440604.28014.b3
37. Nosedá R, Copenhagen D, Burstein R. Current understanding of photophobia, visual networks and headaches. *Cephalalgia*. 2019;39(13):1623-1634. doi: 10.1177/0333102418784750
38. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, et al. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol*. 2008;85(3):335-353. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.04.001
39. Peres MFP, Valença MM, Amaral FG, et al. Current understanding of pineal gland structure and function in headache. *Cephalalgia*. 2019;39(13):1700-1709. doi: 10.1177/0333102419868187
40. Liampas I, Siokas V, Brotis A, et al. Endogenous melatonin levels and therapeutic use of exogenous melatonin in migraine: Systematic Review and Meta-Analysis. *Headache*. 2020; 60(7):1273-1299. doi: 10.1111/head.13828
41. van Oosterhout WPJ, van Someren EJW, Schoonman GG, et al. Chronotypes and circadian timing in migraine. *Cephalalgia*. 2018;38(4):617-625. doi: 10.1177/0333102417698953
42. Marmura MJ. Triggers, protectors, and predictors in episodic Mmigraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(12):81. doi: 10.1007/s11916-018-0734-0
43. Bertisch SM, Li W, Buettner C, et al. Nightly sleep duration, fragmentation, and quality and daily risk of migraine. *Neurology*. 2020;94(5):e489-e496. doi: 10.1212/WNL.00000000000008740



44. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
45. Lund N, Westergaard ML, Barloese M, et al. Epidemiology of concurrent headache and sleep problems in Denmark. *Cephalalgia*. 2014;34(10):833-845. doi: 10.1177/0333102414543332
46. Pfaffenrath V, Pöllmann W, Rütther E, et al. Onset of nocturnal attacks of chronic cluster headache in relation to sleep stages. *Acta Neurol Scand*. 1986;73(4):403-407. doi: 10.1111/j.1600-0404.1986.tb03296.x
47. Lund N, Barloese M, Petersen A, et al. Chronobiology differs between men and women with cluster headache, clinical phenotype does not. *Neurology*. 2017;88 (11):1069-1076. doi: 10.1212/WNL.0000000000003715.
48. Kudrow L. The cyclic relationship of natural illumination to cluster period frequency. *Cephalalgia*. 1987;7(6):76-78. doi: 10.1177/03331024870070S623
49. Hagen EM, Rekan T. Management of neuropathic pain associated with spinal cord injury. *Pain and Therapy*. 2015;4(1):51-65. doi: 10.1007/s40122-015-0033-y
50. Kundermann B, Krieg JC, Schreiber W, et al. The effect of sleep deprivation on pain. *Pain Research and Management*. 2004;9(1):25-32. doi: 10.1155/2004/949187
51. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, et al. MT1 and MT2 melatonin receptors: a therapeutic perspective. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2016;56(1):361-383. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742
52. Priya S, Mahalakshmi AM, Tuladhar S, et al. Sleep and body fluids. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*. 2020;10(2):65-68.



BÖLÜM 20

SİRKADİYEN RİTİM, İMMÜNİTE VE ENFEKSİYON HASTALIKLARI

Mehmet ÇELİK¹

GİRİŞ

Biyolojik ritim, siyanobakterilerden insanlara kadar birçok canlının dış dünyada tekrar eden fiziksel etkenlere karşı gösterdikleri döngüsel, biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal yanıtlar olarak adlandırılmaktadır. Biyolojik ritimler döngü süreleri göz önüne alındığında ultradiyen, sirkadiyen, infradiyen ve sirkannual gibi alt gruplara ayrılmaktadır. Ultradiyen ritimler, bir günde birden fazla döngüsü olan ritimler iken; haftalar ya da aylar süren ritimler infradiyen, yaklaşık yılda bir tekrar eden ritimler de sirkannual ritimler olarak adlandırılmaktadır. Sirkadiyen ritim (Latince karşılığı: circa=yaklaşık, dies=bir gün); dünyanın kendi eksenini etrafında yaklaşık 24 saat süren bir dönüşünün canlılar üzerinde oluşturduğu biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal ritimlerin bir gün içerisinde tekrar edilmesi olarak tanımlanmaktadır (1).

Dünyanın dönüşü, gündüz/gece döngülerine yol açmakta ve günlük sirkadiyen ritimlerimizi hücresel düzeyde mikro ölçekli süreçlere kadar yönlendirmektedir. Memelilerde, birincil dış zamanlayıcı (zeitgeber), sinyalleri retinohipotalamik kanal yoluyla suprachiasmatic çekirdeğe (suprachiasmatic nucleus (SCN)) ve beyindeki ana saate ileten aydınlık/karanlık döngüsüdür. SCN, her dokudaki sirkadiyen ritmi koordine etmek için vücudun geri kalanıyla iletişim kurmakta ve organizmaların çevresel değişiklikleri tahmin etmelerine ve bunlara uyum sağlamalarına olanak tanımaktadır. SCN, beynin genelinde çok sayıda nöral

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları AD, dr.mcelik12@gmail.com



Plasmodium

Sıtmada periyodik ateş atakları, sıtma hastalarında, enfekte *Plasmodium* türlerine bağlı olarak genellikle her 24, 48 ve 72 saatte bir meydana gelen klasik bir klinik tablo göstermektedir. Bu tekrarlayan nöbetler, kan evresindeki *Plasmodium* parazitlerinin intraeritropoetik gelişim döngüsünün (IDC) ardışık, senkronize ilerlemesinin bir sonucudur ve eritrositik şizontların eş zamanlı patlaması ve aktarılabılır merozoitlerin salınmasından kaynaklanmaktadır. *Plasmodium* türleri arasındaki IDC süresinin değişkenliğine rağmen, 24 saatin katlarında bu döngülerin olması, sirkadiyen ritmin olduğunu göstermektedir (58, 60).

SONUÇ

Sirkadiyen ritmin canlılar alemi üzerinde biyolojik, fizyolojik bir çok olayda etkisi olduğu bilinmektedir. İnsanlar açısından ise özellikle modern çağdaki yeni gelişmeler, yaşam tarzı değişiklikleri, gece vardiyalı çalışma saatlerinin gündelik hayattaki konumunun daha da belirginleşmesi gibi faktörler birçok patolojik değişikliklere yol açması olasıdır. Tıp dünyasındaki gelişmeler immünitenin ve enfeksiyon hastalıklarına neden olan virüs, bakteri ve parazitlerin de sirkadiyen ritim sergilediklerini göstermektedir. Günün belirli saatlerinde meydana gelen bu ritmik salınımlar tanı ve tedavide yeni yaklaşımların ortaya konması hususunda yol gösterici olabilir. Özellikle immün hücrelerin biyolojik saat ile ilişkisine bakıldığında patojenlere karşı optimal koruma sağlamak için yeni tedavi saatleri modaliteleri yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. Sözlü S, Şanlıer N. Sirkadiyen ritim, sağlık ve beslenme ilişkisi. *Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2017; 2(2): 100-109.
2. Astiz M, Heyde I, and Oster H. Mechanisms of communication in the mammalian circadian timing system. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20:343. doi.org/10.3390/ijms20020343
3. Borrmann H, McKeating JA, Zhuang X. The Circadian Clock and Viral Infections. *Journal of Biological Rhythms*. 2021;36(1):9-22. doi:10.1177/0748730420967768
4. Man K, Loudon A, Chawla A. Immunity around the clock. *Science*. 2016;354(6315):999-1003.
5. Bass J, Takahashi JS. Circadian Integration of Metabolism and Energetics. *Science*. 2010;330(6009):1349-1354.DOI: 10.1126/science.1195027
6. Montaruli A, Castelli L, Mulè A, et al. Biological Rhythm and Chronotype: New



- Perspectives in Health. *Biomolecules*. 2021; 11: 487. <https://doi.org/10.3390/biom11040487>
7. Anderson G, Reiter RJ. Melatonin: Roles in influenza, Covid-19, and other viral infections. *Reviews of Medical Virology*. 2020;30:e2109. <https://doi.org/10.1002/rmv.2109>
 8. Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nature Reviews Genetics*. 2017;18:164–179. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.150>
 9. Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends in Cell Biology*. 2014; 24:90–99. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.07.002>
 10. Panda S, Antoch MP, Miller BH, et al. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell*. 2002; 109(3):307–320. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00722-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00722-5)
 11. Zhuang X, Rambhatla SB, Lai AG, et al. Interplay between circadian clock and viral infection. *Journal of Molecular Medicine*. 2017;95(12):1283-1289. <https://doi.org/10.1007/s00109-017-1592-7>
 12. Edgar RS, Stangherlin A, Nagy AD, et al. Cell autonomous regulation of herpes and influenza virus infection by the circadian clock. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(36):10085-10090. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601895113>
 13. Carroll RG, Timmons GA, Cervantes-Silva MP, et al. Immunometabolism around the Clock. *Trends in molecular medicine*. 2019;25(7):612-625. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.04.013>
 14. Early JO, Curtis AM. Immunometabolism: Is it under the eye of the clock?. In *Seminars in Immunology*. 2016;28:478-490. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.10.006>
 15. Halberg F, Johnson EA, Brown BW, et al. Susceptibility rhythm to E. coli endotoxin and bioassay. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1960;103(1):142-144. <https://doi.org/10.3181/00379727-103-25439>
 16. Alamili M, Bendtzen K, Lykkesfeldt J, et al. Pronounced Inflammatory Response to Endotoxaemia during Nighttime: A Randomised Cross-Over Trial. *PLOS ONE*. 2014;9(1):e87413. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087413>
 17. Castanon-Cervantes O, Wu M, Ehlen JC, et al. Dysregulation of inflammatory responses by chronic circadian disruption. *The Journal of Immunology*. 2010;185(10):5796-5805. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001026>
 18. Cuesta M, Boudreau P, Dubeau-Laramée G, et al. Simulated night shift disrupts circadian rhythms of immune functions in humans. *The Journal of Immunology*. 2016;196(6):2466-2475. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502422>
 19. Haus E, Smolensky MH. Biologic rhythms in the immune system. *Chronobiology International*. 1999;16(5):581–622. <https://doi.org/10.3109/07420529908998730>
 20. Waggoner SN. Circadian Rhythms in Immunity. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2020;20:2. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-0896-9>
 21. Sun Y, Yang Z, Niu Z, et al. MOP3, a component of the molecular clock, regulates the development of B cells. *Immunology*. 2006;119(4):451-60. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2006.02456.x>



22. Hemmers S, Rudensky AY. The cell-intrinsic circadian clock is dispensable for lymphocyte differentiation and function. *Cell Reports*. 2015;11(9):1339-49. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.04.058>
23. Nguyen KD, Fentress SJ, Qiu Y, et al. Circadian gene Bmal1 regulates diurnal oscillations of Ly6C(hi) inflammatory monocytes. *Science*. 2013;341(6153):1483-8. DOI:10.1126/science.1240636
24. Casanova-Acebes M, Pitaval C, Weiss LA, et al. Rhythmic modulation of the hematopoietic niche through neutrophil clearance. *Cell*. 2013;153(5):1025-35. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.04.040>
25. Mendez-Ferrer S, Lucas D, Battista M, et al. Haematopoietic stem cell release is regulated by circadian oscillations. *Nature*. 2008; 452(7186): 442-7. <https://doi.org/10.1038/nature06685>
26. Haspel JA, Chettimada S, Shaik R, et al. Circadian rhythm reprogramming during lung inflammation. *Nature Communications*. 2014; 5:4753.
27. Gibbs J, Ince L, Matthews L, et al. An epithelial circadian clock controls pulmonary inflammation and glucocorticoid action. *Nature Medicine*. 2014;20(8):919-26. <https://doi.org/10.1038/nm.3599>
28. Shimba A, Cui G, Tani-ichi S, et al. Glucocorticoids Drive Diurnal Oscillations in T Cell Distribution and Responses by Inducing Interleukin-7 Receptor and CXCR4. *Immunity*. 2018;48(2):286-298. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.01.004>
29. Druz D, Matveeva O, Ince L et al. Lymphocyte Circadian Clocks Control Lymph Node Trafficking and Adaptive Immune Responses. *Immunity*. 2017;46(1):120-32. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.12.011>
30. Adrover JM, Del Fresno C, Crainiciuc G, et al. A Neutrophil Timer Coordinates Immune Defense and Vascular Protection. *Immunity*. 2019; 50(2): 390-402. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.01.002>
31. Medzhitov, R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008; 454: 428-435. <https://doi.org/10.1038/nature07201>
32. Okin D, Medzhitov R. Evolution of Inflammatory Diseases. *Current Biology*. 2012;22(17):733-740. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.07.029>
33. Nguyen KD, Fentress SJ, Qiu Y, et al. Circadian gene Bmal1 regulates diurnal oscillations of Ly6Chi inflammatory monocytes. *Science*. 2013;341(6153):1483-1488. DOI: 10.1126/science.1240636
34. Narasimamurthy R, Hatori M, Nayak SK, et al. Circadian clock protein cryptochrome regulates the expression of proinflammatory cytokines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012; 109(31): 12662-12667. <https://doi.org/10.1073/pnas.1209965109>
35. Spengler ML, Kuropatwinski KK, Comas M, et al. Core circadian protein CLOCK is a positive regulator of NF- κ B-mediated transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109:E245-E2465. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206274109>
36. Fang B, Lazar MA. Dissecting the Rev-erba Cistrome and the Mechanisms Con-



- trolling Circadian Transcription in Liver. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. 2015; 80:233–238. Doi:10.1101/sqb.2015.80.027508
37. Lam M, Cho H, Lesch H, et al. Rev-Erbs repress macrophage gene expression by inhibiting enhancer-directed transcription. *Nature*.2013;498: 511–515. <https://doi.org/10.1038/nature12209>
 38. Eichenfield DZ, Troutman TD, Link VM, et al. Tissue damage drives co-localization of NF- κ B, Smad3, and Nrf2 to direct Rev-erb sensitive wound repair in mouse macrophages. *eLife*.2016;5: e13024. DOI:10.7554/eLife.13024
 39. Keller M, Mazuch J, Abraham U, et al. A circadian clock in macrophages controls inflammatory immune responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(50):21407-21412. DOI: 10.1073/pnas.0906361106
 40. Gibbs JE, Blaikley J, Beesley S, et al. The nuclear receptor REV-ERBa mediates circadian regulation of innate immunity through selective regulation of inflammatory cytokines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109:582-587. DOI: 10.1073/pnas.1106750109
 41. Voigt RM, Forsyth CB, Green SJ, et al. Circadian rhythm and the gut microbiome. *International review of neurobiology*. 2016; 131:193-205. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2016.07.002>
 42. Tognini P, Murakami M, Sassone-Corsi P. Interplay between microbes and the circadian clock. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2018;10(9):a028365. doi: 10.1101/cshperspect.a028365
 43. Cohen SE, Golden SS. Circadian rhythms in cyanobacteria. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2015;79(4):373-385. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-15>
 44. Mazzocchi G, Vinciguerra M, Carbone A, et al. The Circadian Clock, the Immune System, and Viral Infections: The Intricate Relationship Between Biological Time and Host-Virus Interaction. *Pathogens*. 2020;9(2):83. <https://doi.org/10.3390/pathogens9020083>
 45. Zhuang X, Magri A, Hill M, et al. The circadian clock components BMAL1 and REV-ERBa regulate flavivirus replication. *Nature Communications*. 2019;10(1):377. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08299-7>
 46. Benegiamo G, Mazzocchi G, Cappello F, et al. Mutual antagonism between circadian protein period 2 and hepatitis C virus replication in hepatocytes. *PloS one*. 2013; 8(4): e60527. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060527>
 47. Bellet MM, Masri S, Astarita G, et al. Histone deacetylase sirt1 controls proliferation, circadian rhythm, and lipid metabolism during liver regeneration in mice. *Journal of Biological Chemistry*. 2016;291:23318–23329. DOI:<https://doi.org/10.1074/jbc.M116.737114>
 48. Sato S, Solanas G, Peixoto FO, et al. Circadian Reprogramming in the Liver Identifies Metabolic Pathways of Aging. *Cell*. 2017; 170:664e11–677e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.042>
 49. Sengupta S, Tang SY, Devine JC, et al. Circadian control of lung inflammation in influenza infection. *Nature Communications*. 2019;10(1):4107. <https://doi.org/10.1038/>



- s41467-019-11400-9
50. Zhang Z, Hunter L, Wu G, et al. Genome-wide effect of pulmonary airway epithelial cell-specific *bmal1* deletion. *The FASEB Journal*. 2019;33:6226–6238. <https://doi.org/10.1096/fj.201801682R>
 51. Clark III JP, Sampair CS, Kofuji P, et al. HIV protein, transactivator of transcription, alters circadian rhythms through the light entrainment pathway. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2005; 289(3):R656-R662. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00179.2005>
 52. Nath A, Psooy K, Martin C, et al. Identification of a human immunodeficiency virus type 1 Tat epitope that is neuroexcitatory and neurotoxic. *Journal of Virology*. 1996;70: 1475–1480.
 53. Majumdar T, Dhar J, Patel S, et al. Circadian transcription factor BMAL1 regulates innate immunity against select RNA viruses. *Innate Immunity*. 2017;23(2):147–54. <https://doi.org/10.1177/1753425916681075>
 54. Tan DX, Korkmaz A, Reiter RJ, et al. Ebola virus disease: potential use of melatonin as a treatment. *Journal of Pineal Research*. 2014; 57: 381–384. <https://doi.org/10.1111/jpi.12186>
 55. Bellet MM, Deriu E, Liu JZ, et al. Circadian clock regulates the host response to Salmonella. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110: 9897–9902. <https://doi.org/10.1073/pnas.1120636110>
 56. Nguyen KD, Fentress SJ, Qiu Y, et al. Circadian gene *Bmal1* regulates diurnal oscillations of Ly6Chi inflammatory monocytes. *Science*. 2013;341:1483-1488. DOI: 10.1126/science.1240636
 57. Carvalho Cabral P, Olivier M, Cermakian N. The complex interplay of parasites, their hosts, and circadian clocks. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2019; 9: 425. Doi: 10.3389/fcimb.2019.00425
 58. Hunter FK, Butler TD, Gibbs JE. Circadian rhythms in immunity and host-parasite interactions. *Parasite Immunology*. 2022; e12904. <https://doi.org/10.1111/pim.12904>
 59. Rijo-Ferreira F, Pinto-Neves D, Barbosa-Morais NL, et al. Trypanosoma brucei metabolism is under circadian control. *Nature Microbiology*. 2017;2:17032. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.32>
 60. Prior KE, van der Veen DR, O'Donnell AJ, et al. Timing of host feeding drives rhythms in parasite replication. *PLoS pathogens*. 2018; 14(2):e1006900. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006900>



BÖLÜM 21

KRONOBİYOLOJİ VE KANSER

Mehmet Naci ALDEMİR¹
Hüseyin ŞAKI²

GİRİŞ

Kronobiyoloji, canlı sistemlerdeki biyolojik ritimlerin ve mekanizmaların incelenmesini ifade eder. Bu bilim, tüm canlı organizmaların biyolojik süreçlerinin ve işlevlerinin zaman içinde öngörülebilir değişkenlik gösterdiğini düşündürür. İnsanlarda, hayvanlarda, bitkilerde ve hatta bakterilerde bulunan sirkadiyen saat sistemi, çeşitli metabolik, fizyolojik ve davranışsal süreçlerin kontrolünden sorumludur. Moleküler düzeyde, sirkadiyen saatler, saat genleri ailesini ve bunların protein ürünlerini içeren pozitif ve negatif eşleşmiş transkripsiyonel/translasyonel geri besleme döngüleri arasındaki etkileşim tarafından kontrol edilir. Proliferasyon, hücre ölümü ve DNA hasar yanıtı gibi hücresel aktivitede yer alan saat kontrollü genlerin yaklaşık %10'unun ritmik ekspresyon gösterdiği tahmin edilmektedir (1).

Sirkadiyen sistemin disfonksiyonu, kanser gibi birçok hastalığın artmış insidansı ile ilişkilidir. Bazı tümör-ilişkili genlerin ekspresyonu sirkadiyen saatin regülasyonu altındadır. Ayrıca sirkadiyen saat sistemi ilaçların etkinliğini değiştirebilmektedir. Bazı ilaçlar 24 saatlik döngünün belirli bir zamanında uygulanmalarında artmış terapötik etkinlik göstermektedir. Bu bilgiler kronoterapiyi ortaya çıkarmıştır (2, 3).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji BD, aldemirmn@gmail.com

² Arş. Gör. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, huseyinsaki73@gmail.com



SONUÇ

İnsan ömrü uzamaya devam ettikçe ve yaşam tarzındaki değişiklikler arttıkça kanser oranı artmaya devam etmektedir. Herhangi belirgin bir semptom olmaması nedeniyle kanser genellikle erken evrede saptanmaz. Bununla birlikte, teşhis edilen tüm kanserlerin sadece %5-10'unun kalıtsal genetik mutasyonlardan kaynaklanması gerçeği, sağlıklı bir yaşam tarzının kanser için ana risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle kanserlerin büyük çoğunluğu önceden önlenebilir hale gelmiştir (35, 36).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar endojen sirkadiyen homeostazın bozulmasının kanser için yeni ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Sirkadiyen sistemin bozulması kanser riskini ve progresyonunu artırır, yaşam kalitesini bozar, prognozu kötüleştirir ve yaşam süresini kısaltır (37).

Kanser tedavisi için en uygun zamanlamanın önceden tahmin edilmesi, muhtemelen daha etkili ve tolere edilebilir bir kanser tedavisi için yeni yollar sunacaktır. Kronoterapi tedavi etkinliğini artırmayı, yan etkileri azaltmayı ve yaşam süresini uzatmayı amaçlamaktadır. Birkaç klinik çalışma, kronoterapinin uygulanması için umut verici sonuçlar göstermiş ve kanser hastaları için potansiyel faydalarını göstermiştir (2, 25, 31-34).

Sonuç olarak kanser olmayan hastalarda sirkadiyen bozulmayı etkili bir şekilde önlemek ve kanserli hastalarda sirkadiyen bozulmayı azaltmak için etkili stratejilerin her biri değerli ve gerçekleştirilebilir hedeflerdir. Bu tür stratejiler hem kanseri önleme hem de tedaviyi geliştirerek gelecekte insan sağlığı üzerinde önemli bir etkiye sahip olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bozek K, Relógio A, Kielbasa SM, et al. Regulation of clock-controlled genes in mammals. *PloS one*. 2009;4(3):e4882.
2. Fu L, Kettner NM. The circadian clock in cancer development and therapy. *Progress in molecular biology and translational science*. 2013;119:221-82.
3. Kaur G, Phillips C, Wong K, Saini B. Timing is important in medication administration: a timely review of chronotherapy research. *International journal of clinical pharmacy*. 2013;35(3):344-58.
4. Ye Y, Xiang Y, Ozguc FM, et al. The genomic landscape and pharmacogenomic interactions of clock genes in cancer chronotherapy. *Cell systems*. 2018;6(3):314-28. e2.
5. Shilts J, Chen G, Hughey JJ. Evidence for widespread dysregulation of circadian clock progression in human cancer. *PeerJ*. 2018;6:e4327.
6. Xiang R, Cui Y, Wang Y, et al. Circadian clock gene Per2 downregulation in non-small



- cell lung cancer is associated with tumour progression and metastasis. *Oncology reports*. 2018;40(5):3040-8.
7. Jiang W, Zhao S, Jiang X, et al. The circadian clock gene Bmal1 acts as a potential anti-oncogene in pancreatic cancer by activating the p53 tumor suppressor pathway. *Cancer letters*. 2016;371(2):314-25.
 8. Lesicka M, Jabłońska E, Wieczorek E, et al. Altered circadian genes expression in breast cancer tissue according to the clinical characteristics. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199622.
 9. Li H-X. The role of circadian clock genes in tumors. *OncoTargets and therapy*. 2019;12:3645.
 10. Sulli G, Lam MTY, Panda S. Interplay between circadian clock and cancer: new frontiers for cancer treatment. *Trends in cancer*. 2019;5(8):475-94.
 11. Altman BJ. Cancer clocks out for lunch: Disruption of circadian rhythm and metabolic oscillation in cancer. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2016;4:62.
 12. Haus EL, Smolensky MH. Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation. *Sleep medicine reviews*. 2013;17(4):273-84.
 13. Stevens RG, Hansen J, Costa G, et al. Considerations of circadian impact for defining 'shift work' in cancer studies: IARC Working Group Report. *Occupational and environmental medicine*. 2011;68(2):154-62.
 14. Papanthiou K, Devore EE, Massa J, et al. Rotating night shift work and colorectal cancer risk in the nurses' health studies. *International journal of cancer*. 2018;143(11):2709-17.
 15. Papanthiou K, Castaño-Vinyals G, Espinosa A, et al. Night shift work, chronotype and prostate cancer risk in the MCC-S pain case-control study. *International journal of cancer*. 2015;137(5):1147-57.
 16. Węgrzyn LR, Tamimi RM, Rosner BA, et al. Rotating night-shift work and the risk of breast cancer in the nurses' health studies. *American journal of epidemiology*. 2017:1-9.
 17. Cordina-Duverger E, Menegaux F, Popa A, et al. Night shift work and breast cancer: a pooled analysis of population-based case-control studies with complete work history. *Springer*; 2018. p. 369-79.
 18. Rich T, Innominato PF, Boerner J, et al. Elevated serum cytokines correlated with altered behavior, serum cortisol rhythm, and dampened 24-hour rest-activity patterns in patients with metastatic colorectal cancer. *Clinical cancer research*. 2005;11(5):1757-64.
 19. Sephton SE, Sapolsky RM, Kraemer HC, et al. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(12):994-1000.
 20. Kim KS, Kim YC, Oh IJ, et al. Association of worse prognosis with an aberrant diurnal cortisol rhythm in patients with advanced lung cancer. *Chronobiology international*. 2012;29(8):1109-20.
 21. Kim YJ, Lee E, Lee HS, et al. High prevalence of breast cancer in light polluted areas in urban and rural regions of South Korea: An ecologic study on the treatment prevalence of female cancers based on National Health Insurance data. *Chronobiology international*. 2015;32(5):657-67.
 22. Bishehsari F, Engen PA, Voigt RM, et al. Abnormal eating patterns cause circadian disruption and promote alcohol-associated colon carcinogenesis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2020;9(2):219-37.
 23. Marinac CR, Natarajan L, Sears DD, et al. Prolonged nightly fasting and breast cancer



- risk: findings from NHANES (2009–2010). *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2015;24(5):783-9.
24. Kogevinas M, Espinosa A, Castelló A, et al. Effect of mistimed eating patterns on breast and prostate cancer risk (MCC-Spain Study). *International journal of cancer*. 2018;143(10):2380-9.
 25. Coudert B, Focan C, Genet D, et al. A randomized multicenter study of optimal circadian time of vinorelbine combined with chronomodulated 5-fluorouracil in pretreated metastatic breast cancer patients: EORTC trial 05971. *Chronobiology international*. 2008;25(5):680-96.
 26. Gallion HH, Brunetto VL, Cibull M, et al. Randomized phase III trial of standard timed doxorubicin plus cisplatin versus circadian timed doxorubicin plus cisplatin in stage III and IV or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(20):3808-13.
 27. Zhao M, Xing H, Chen M, et al. Circadian clock-controlled drug metabolism and transport. *Xenobiotica*. 2020;50(5):495-505.
 28. Lévi F, Focan C, Karaboué A, et al. Implications of circadian clocks for the rhythmic delivery of cancer therapeutics. *Advanced drug delivery reviews*. 2007;59(9-10):1015-35.
 29. Lévi FA, Zidani R, Vannetzel J-M, et al. Chronomodulated versus fixed-infusion-rate delivery of ambulatory chemotherapy with Oxaliplatin, Fluorouracil, and Folinic Acid (Leucovorin) in patients with Colorectal. *Journal of the National Cancer Institute: JNCI*. 1994;86(21-24):1608.
 30. Levi F, Zidani R, Misset J-L. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *The Lancet*. 1997;350(9079):681-6.
 31. Barrett RJ, Blessing JA, Homesley HD, Twigg L, Webster KD. Circadian-timed combination doxorubicin-cisplatin chemotherapy for advanced endometrial carcinoma. A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1993;16(6):494-6.
 32. Giacchetti S, Dugué P, Innominato P, et al. Sex moderates circadian chemotherapy effects on survival of patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Annals of oncology*. 2012;23(12):3110-6.
 33. Chen D, Cheng J, Yang K, et al. Retrospective analysis of chronomodulated chemotherapy versus conventional chemotherapy with paclitaxel, carboplatin, and 5-fluorouracil in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *OncoTargets and therapy*. 2013;6:1507.
 34. Campian JL, Talcott G, Meyer M, et al. Randomized feasibility study of temozolomide chronotherapy for high grade glioma. *American Society of Clinical Oncology*; 2018.
 35. Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceutical research*. 2008;25(9):2097-116.
 36. Stein C, Colditz G. Modifiable risk factors for cancer. *British journal of cancer*. 2004;90(2):299-303.
 37. Hrushesky WJ, Grutsch J, Wood P, et al. Circadian clock manipulation for cancer prevention and control and the relief of cancer symptoms. *Integrative Cancer Therapies*. 2009;8(4):387-97.



BÖLÜM 22

SİRKADİYEN RİTİM VE ANESTEZİ

Hacı Yusuf GÜNEŞ¹

GİRİŞ

Gece ile gündüz, dünyanın kendi eksenini etrafında dönmesi sonucu oluşmaktadır. Bu döngü her 24 saatte bir tekrarlanır ve dünya üzerinde yaşayan tüm canlıları aydınlık ve karanlık dönemlere maruz bırakır. Bu döngüler dünyadaki hemen hemen her canlıda gözlemlenmektedir. Bu ritimlerin doğuştan gelen bir yetenek olduğuna inanılmaktadır (1,2).

Jean-Jacques d'Ortous de Mairan "Işık olmasaydı ne olurdu, bir insanın veya bir bitkinin biyolojik ritmini ne kontrol ederdi?" sorularını 1729'da *Mimosa pudica* isimli bitkinin yapraklarının güneş ışığıyla eşzamanlı hareketlerini gözlemlerken sormuştur. *Mimosa pudica* yapraklarının hareketindeki 24 saatlik bir desenin, bitki sürekli karanlıkta tutulduğu zaman da devam ettiğini gözlemlemiş ve ışık olmasa bile sirkadiyen ritmi sağlayan bir "iç saatin" olması gerektiği sonucuna varmıştır. Aradan 200 yıl gibi uzun bir süre geçtikten sonra, Jürgen Aschoff benzer çalışmaları insanlar üzerinde yapmış ve insanların 25 saatlik kalıcı bir biyolojik döngü sergilediğini belirtmiştir. Kör kişilerin sirkadiyen ritimlerini inceleyen çalışmalarda da benzer bir döngünün olduğu görülmüştür. Daha sonra 1970'lerde araştırmacılar sirke sineğindeki (*Drosophila melanogaster*) sirkadiyen sistemi incelemiş ve *Clock* veya *Period* gibi gen lokuslarının sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesinde önemli yer aldığını, **Clock** veya **Period** gen lokus-

¹ Dr. Öğr. Üyesi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.
hyusufgunes@hotmail.com



KAYNAKLAR

1. McKenna HT, Reiss IK, Martin DS. The significance of circadian rhythms and dysrhythmias in critical illness. *Journal of the Intensive Care Society*. 2017;18(2):121-129.
2. Imai R, Makino H, Katoh T, et al. Desflurane anesthesia shifts the circadian rhythm phase depending on the time of day of anesthesia. *Scientific reports*. 2020;10(1):1-9.
3. Brainard J, Gobel M, Bartels K et al. Circadian rhythms in anesthesia and critical care medicine: potential importance of circadian disruptions. *In Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2015;19(1):49-60.
4. Chassard D, Bruguerolle B. Chronobiology and anesthesia. *Anesthesiology-Philadelphia Then Hagerstown*. 2004;100(2):413-427.
5. Shen JH, Ye M, Chen Q, et al. Effects of circadian rhythm on Narcotrend index and target-controlled infusion concentration of propofol anesthesia. *BMC Anesthesiol*. 2021;21(1):215.
6. Johnson, J. The increased incidence of anesthetic adverse events in late afternoon surgeries. *AORN journal*. 2008;88(1): 79-87.
7. SM Oberfrank, M Rall, P Dieckmann, et al. Avoiding patient Harm in anesthesia: human performance and patient safety. *Miller's Anesthesia*. 2009;Section I: 105-178.
8. Lu Y, Li YW, Wang L, et al. Promoting sleep and circadian health may prevent postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sleep medicine reviews*. 2019;48:101-207.
9. Panza JA, Epstein SE, QuyyumiAA. Circadian variation in vascular tone and its relation to α -sympathetic vasoconstrictor activity. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(14):986-990.
10. Kılıçarslan G, Alkan M, Kurtipek Ö, et al. The effect of circadian rhythm in patients undergoing spinal anesthesia. *Agri* 2021;33(3):168-175.
11. Dispersyn G, Pain L, Challet E, et al. General anesthetics effects on circadian temporal structure: an update. *Chronobiology international*. 2008;25(6):835-850.
12. Ishida N, Matsui M, Mitsui Y, et al. Circadian expression of NMDA receptor mRNAs, epsilon 3 and zeta 1, in the suprachiasmatic nucleus of rat brain. *Neurosci Lett*. 1994; 166:211-5.
13. Dispersyn G, Touitou Y, Coste O, et al. Desynchronization of daily rest-activity rhythm in the days following light propofol anesthesia for colonoscopy. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(1):51-5.
14. Shen JH, Ye M, Chen Q, et al. Effects of circadian rhythm on Narcotrend index and target-controlled infusion concentration of propofol anesthesia. *BMC Anesthesiol*. 2021;21(1):215.
15. Billings ME, Watson NF. Circadian dysrhythmias in the intensive care unit. *Critical Care Clinics*. 2015;31(3):393-402.
16. Farshidpanah S, Pisani MA, Ely EW, et al. Sleep in the critically ill patient. *In Principles and practice of sleep medicine*. Elsevier. 2017;Part II Section 16. Chapter 135:1



BÖLÜM 23

KRONİK KRİTİK HASTALIKTA SİRKADİYEN RİTİM

Havva SAYHAN KAPLAN¹

Hilmi YETKİN²

KRONİK KRİTİK HASTALIK

Kritik hastalık, medikal tedavi altına verilmediğinde morbidite ve mortalite oranı artan, hayatı ciddi anlamda tehdit eden bir süreçtir (1). Kritik hasta ise fizyolojik olarak anstabil olan, klinik durumunun yakın takip gerektirdiği, tedavisinin dikkatli ve hızlıca düzenlenmesi gereken hasta grubudur.

Kritik hasta bakımının tarihi milattan önceki dönemlere dayansa da bilinen ilk bilimsel uygulama 1543'te Vesalius'un "De Humani Corporis Fabrica Libri Septem" adlı yazısında bulunmaktadır. İlk trakeotomi hayvanlarda uygulanarak solunum desteği sağlanmıştır. Bu uygulama bilinen ilk aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon uygulamasıdır (2,3). Kritik bakım bir yer gözetmeksizin hastane öncesi, acil servis ve yoğun bakım ünitesinde devamlılığı olan bir tedavidir. Hastanın nerede olduğundan daha çok klinik durumu kritik bakım ihtiyacının olup olmadığını belirler (4).

Birçok hasta yoğun bakım ünitesindeki tedavideki gelişmelerin sayesinde akut kritik hastalıktan kurtulmaktadır. Ancak bu hastaların bir kısmı yoğun bakım tedavilerine ve mekanik ventilasyona uzun süreli bağımlılıkla yaşamak zorunda kalmaktadır (5). Yoğun bakım ünitesinde hayatta kalan ve daha son-

¹ Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, hsayhan@gmail.com

² Uzm. Dr., SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, hlmytkn@hotmail.com



jen ritmini değiştirebilir. Yapılan iki çalışmada, bir kortikosteroid olan hidrokortizonun aralıklı ve sürekli uygulanmasının yoğun bakım hastalarında şokun geri dönüşünü iyileştirip iyileştirmediğini değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların birinde hidrokortizonun aralıklı ve sürekli uygulanmasıyla çok geri dönüşünde bir fark göstermedi (25). Ancak diğerinde aralıklı hidrokortizon uygulanmasının, sürekli infüzyona kıyasla daha iyi çok geri dönüşü ile ilişkili olduğunu göstermiştir (26). Bu protokollerin sirkadiyen ritmikliği etkilemesi muhtemel olsa da bu çalışmaların hiçbirinde ölçülmemiştir. Bu sebeple bu konular üzerine daha fazla çalışmaya gereksinim olmakla birlikte, kortikosteroidlerin doğal sirkadiyen ritmikliği güçlendirecek şekilde kullanılması sonuçları iyileştirebilir.

Normal yemeyi taklit edecek şekilde enteral beslenme uygulaması, beslenmeyi sirkadiyen ritme göre ayarlayarak sonuçları potansiyel olarak iyileştirebilir. Enteral beslenme, çeşitli programlar ve dağıtım yöntemleri ile sürekli veya aralıklı olarak verilebilir. Hangisinin kullanılacağına karar vermede pratik faktörler rol oynayabilir. Yoğun bakım ünitesinde, enteral beslenme ile ilgili komplikasyonları önlemek için pompa destekli sürekli besleme genellikle kabul edilebilir. Ancak normal beslenme düzenini taklit etmesi sebebiyle sürekli yerine aralıklı veya bolus enteral beslenme kritik hastalarda sirkadiyen ritmiklik açısından uygun olabilir (27). Son olarak, dış çevreyi düzenlemek için basit yaklaşımların önemli olması muhtemeldir. Yoğun bakım ünitesindeki hasta odalarındaki doğal işığın optimize edilmesi, gece gürültünün sınırlandırılması, normal uyku saatlerinde hasta bakım etkileşimlerinin güvenli bir şekilde sınırlandırılması ve genel olarak geceleri uyumaya daha elverişli bir ortam yaratılması önemle dşnlmelidir (28).

SONUÇ

Sirkadiyen sistem, çeşitli fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde hayati bir rol oynar. KKH'li hastalarda sirkadiyen ritimler sıklıkla bozulur ve bu bozulmaya katkıda bulunması muhtemel birkaç faktör vardır. Sirkadiyen ritim optimizasyonunu sağlayan uygulamalar hasta sonuçlarını iyileştirebilir ve bu uygulamaların uygulanması yoğun bakım nitesi bakımına dahil edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Angus DC, Kelley MA, Schmitz RJ. Current and projected workforce requirements for care. *Jama*. 2000;284(21): 2762-2770.



2. Sprung CL, Danis M, Iapichino G, et al. Triage of intensive care patients: identifying agreement and controversy. *Intensive care medicine*. 2013;39(11): 1916-1924.
3. Ellis H. Florence Nightingale: creator of modern nursing and public health pioneer. *Journal of perioperative practice*. 2008;18(9): 404-406.
4. Cowan RM, Trzeciak S. Clinical review: emergency department overcrowding and the potential impact on the critically ill. *Critical care*. 2004;9(3): 1-5.
5. Polastri M, Comellini V, Pisani L. Defining the prevalence of chronic critical illness. *Pulmonology*. 2020;26(3): 119-120.
6. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(14): 1293-1304.
7. Carson SS. Definitions and epidemiology of the chronically critically ill. *Respiratory Care*. 2012;57(6): 848-858.
8. Gao CA, Knauert MP. Circadian biology and its importance to intensive care unit care and outcomes. In *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;40(5): 629-637.
9. Drouot X, Cabello B, d'Ortho MP, et al. Sleep in the intensive care unit. *Sleep medicine reviews*. 2008;12(5): 391-403.
10. Toublanc B, Rose D, Glérant JC, et al. Assist-control ventilation vs. low levels of pressure support ventilation on sleep quality in intubated ICU patients. *Intensive care medicine*. 2007;33(7): 1148-1154.
11. Olofsson K, Alling C, Lundberg D, et al. Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. 2004;48(6): 679-684.
12. Danielson SJ, Rappaport CA, Loher MK, et al. Looking for light in the din: An examination of the circadian-disrupting properties of a medical intensive care unit. *Intensive and Critical Care Nursing*. 2018;46: 57-63.
13. Haus E, Sackett-Lundeen L, Smolensky MH. Circadian Rhythms in Disease Activity, Signs and Symptoms, and Rationale for Chronotherapy with Corticosteroids and Other Medications. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*. 2012;70.
14. Oster H, Challet E, Ott V, et al. The functional and clinical significance of the 24-hour rhythm of circulating glucocorticoids. *Endocrine reviews*. 2017;38(1): 3-45.
15. Moran-Ramos S, Baez-Ruiz A, Buijs RM, et al. When to eat? The influence of circadian rhythms on metabolic health: are animal studies providing the evidence?. *Nutrition research reviews*. 2016;29(2): 180-193.
16. Chaix A, Manoogian EN, Melkani GC, et al. Time-restricted eating to prevent and manage chronic metabolic diseases. *Annual review of nutrition*. 2019;39: 291-315.
17. Celik S, Öztekin D, Akyolcu N, et al. Sleep disturbance: the patient care activities applied at the night shift in the intensive care unit. *Journal of clinical nursing*. 2005;14(1): 102-106.
18. Tamburri LM, DiBrienza R, Zozula R, et al. Nocturnal care interactions with patients



- in critical care units. *American Journal of Critical Care*. 2004;13(2): 102-113.
19. Gehlbach BK, Patel SB, Van Cauter E, et al. The effects of timed light exposure in critically ill patients: a randomized controlled pilot clinical trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;198(2): 275-278.
 20. Penders TM, Gestring RE, Vilensky DA. Excited delirium following use of synthetic cathinones (bath salts). *General hospital psychiatry*. 2012;34(6): 647-650.
 21. Taguchi, T. Bright light treatment for prevention of perioperative delirium in elderly patients. *Journal of Nursing Education and Practice*. 2013;3(10): 10.
 22. Sack RL, Auckley D, Auger RR, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. *Sleep*. 2007;30(11): 1460-1483.
 23. de Jonghe A, van Munster BC, Goslings JC, et al. Effect of melatonin on incidence of delirium among patients with hip fracture: a multicentre, double-blind randomized controlled trial. *Cmaj*. 2014;186(14): E547-E556.
 24. Perkisas SM, Vandewoude MF. Ramelteon for prevention of delirium in hospitalized older patients. *JAMA*. 2015;313(17): 1745-1746.
 25. Hoang H, Wang S, Islam S, et al. Evaluation of hydrocortisone continuous infusion versus intermittent boluses in resolution of septic shock. *Pharmacy and Therapeutics*. 2017;42(4): 252.
 26. Tilouche N, Jaoued O, Ali HBS, et al. Comparison between continuous and intermittent administration of hydrocortisone during septic shock: a randomized controlled clinical trial. *Shock*. 2019;52(5): 481-486.
 27. Ichimaru S. Methods of enteral nutrition administration in critically ill patients: continuous, cyclic, intermittent, and bolus feeding. *Nutrition in Clinical Practice*. 2018;33(6): 790-795.
 28. Jobanputra AM, Scharf MT, Androulakis IP, et al. Circadian disruption in critical illness. *Frontiers in neurology*. 2020;11: 820.



BÖLÜM 24

CERRAHİ SONRASI SİRKADİYEN BOZUKLUKLAR

Osman TOKTAS¹

GİRİŞ

Sirkadiyen ritimler, sağlığın korunmasının çok önemli bir parçasıdır. Sirkadiyen ritimlerin bozulması uyku bozukluklarına yol açabildikleri gibi diğer birçok komorbiditeye de neden olmaktadır (1). Bu bağlamda, son zamanlarda uyku bozuklukları ve sirkadiyen bozuklukların postoperatif morbidite üzerindeki etkisine artan bir ilgi görülmektedir (2-4). Sirkadiyen sistemin seçilmiş çeşitli yönlerini inceleyen araştırmalar, ameliyattan sonra melatonin üretimi, kortizol sekresyonu ve vücut sıcaklığı ritminin sirkadiyen düzenlemesinde değişiklikler olduğunu gösterdiler (5-8). Uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesi, homeostatik mekanizmalar ve sirkadiyen ritim tarafından kontrol edilir. Sirkadiyen sistem, uyarılma sistemlerini kontrol eder; gün boyunca yüksek aktivite ile uyanıklık ile sonuçlanır ve akşam geç saatlerde düşük aktivite, artan uyku eğilimi ile sonuçlanır (9).

Anestezikler çeşitli yollar ile sirkadiyen ritmi bozma potansiyeline sahiptirler. Suprakiazmatik çekirdek nöronları, NMDA ve GABA reseptörleri içerir ve bu reseptörlerin aktivasyonu, zaman ekspresyonunun ve sirkadiyen ritmin sürüklenmesini sağlar. Genel anestezi için kullanılan ilaçların çoğu ya NMDA reseptör antagonistleri ya da GABA agonistleridir (10). Sirkadiyen ritmin anestezi tarafından bozulması sonucu oluşan sirkadiyen rahatsızlıklar ve uyku düzensizliği insanın normal düzenini bozdukları ve post op komorbiditeleri arttırdıkları

¹ Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, osmantoktas@windowslive.com



tabi tuttular. Atriyal miyokard biyopsi örneklerinin kasılma iyileşmesi, öğleden sonra ameliyat edilen hastalarda sabah ameliyat edilen hastalardan alınanlara göre anlamlı derecede daha iyi idi. Montaigne ve Staels, “İnsanlarda ilk kez, iske-mi-reperfüzyona karşı miyokardiyal toleransın gün içinde farklılık gösterdiğini gösterdik” diyerek sözlerini sonlandırdılar. Almanya’daki Essen Üniversitesi’nden Gerd Heusch, 2017 Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü’nün sirkadiyen ritim üzerine yapılan çalışmalar nedeniyle verildiği göz önüne alındığını belirterek çalışmanın önemini vurguladı (19).

SONUÇ

Ameliyat sonrası uyku düzeninin ve sirkadiyen ritmin bozulması, major cerrahi geçiren hastalarda komplikasyonları arttırabilir. Sirkadiyen ritmin kardiyak perfüzyona etkisinin gözlemlenmesi ile ameliyatların ona göre düzenlenmesi önemli komplikasyonları azaltır. Bununla ilgili daha detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğunu görmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Mamalis, Nick MD. Effect of cataract surgery on circadian rhythms. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2015; 41(9): 1799-1800.
2. Rosenberg J. Sleep disturbances after non-cardiac surgery. *Sleep Med Rev*. 2001;5: 129-137.
3. Rosenberg J, Wildschjødtz G, Pedersen MH, et al. Late postoperative nocturnal episodic hypoxaemia and associated sleep pattern. *Br J Anaesth*. 1994;72:145-150.
4. Cronin AJ, Keifer JC, Davies MF, et al. Melatonin secretion after surgery. *Lancet*. 2000;356: 1244-1245.
5. Leardi S, Tavone E, Cianca G, et al. The role of melatonin in the immediate postoperative period in elderly patients. *Minerva Chir*. 2000;55: 745-750.
6. McIntosh TK, Lothrop DA, Lee A, et al. Circadian rhythm of cortisol is altered in postsurgical patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;53: 117-122.
7. Farr LA, Campbell-Grossman C, Mack JM. Circadian disruption and surgical recovery. *Nurs Res*. 1988;37: 170-175.
8. Gogenur I, Eversbusch A, Aachiam M, et al. Disturbed core body temperature rhythm after major surgery. *Sleep Biol Rhythms*. 2004;2: 226-228.
9. Saper CB, Cano G, Scammell TE. Homeostatic, circadian, and emotional regulation of sleep. *J Comp Neurol*. 2005; 493: 92 - 8
10. Poulsen RC, Warman GR, Sleight J, Ludin NM, Cheeseman JF. How does general anesthesia affect the circadian clock? *Sleep Medicine Reviews* 2018; 37: 35-44.
11. Allada R, Bass J. Circadian mechanisms in medicine. *New England Journal of Medi-*



- cine*. 2021; 384: 550–61.
12. ML van Zuylen, AJG Meewisse W, Ten Hoop, et al. Effects of surgery and general anaesthesia on sleep–wake timing: CLOCKS observational study. *Anaesthesia*. 2022; 77: 73–81.
 13. Vician M, Zeman M, Herichova I, et al. Melatonin content in plasma and large intestine of patients with colorectal carcinoma before and after surgery. *J Pineal Res*. 1999;27: 164–169.
 14. Gogenur I, Eversbusch A, Achiam M, Sølving P, Rosenberg J. Disturbed core body temperature rhythm after major surgery. *Sleep Biol Rhythms*. 2004; 2: 226–8
 15. Gögenur I, Wildschütz G, Rosenberg J. Circadian distribution of sleep phases after major abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2008 Jan;100(1):45-9.
 16. Mangano DT, Wong MG, London MJ, Tubau JF, Rapp JA. Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery—II: Incidence and severity during the 1st week after surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 851 – 7
 17. Gögenur I, Ocak U, Altunpinar O, et al. Disturbances in melatonin, cortisol and core body temperature rhythms after major surgery. *World J Surg*. 2007;31(2): 290-8.
 18. Hanania M, Kitain E. Melatonin for treatment and prevention of postoperative delirium. *Anesth Analg*. 2002;94: 338–339.
 19. Lim GB. Surgery: Circadian rhythms influence surgical outcomes. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Jan;15(1):5.



BÖLÜM 25

ADLI TIP VE ADLI BİLİMLERDE KRONOBİYOLOJİ

Erhan KARTAL¹

GİRİŞ

Adli Tıp ve Adli Bilimler ile İlgili Genel Bilgiler

Adli bilimler tanım olarak; tıp, hukuk, fen ve kriminal alanların ortak olarak kümелendiği, içinde adli tıbbın da barındığı adli kimya, toksikoloji, adli psikiyatri, davranış bilimleri, adli biyoloji, adli hemogenetik, adli psikiyatri, adli mikrobiyoloji, adli osteoloji, adli antropoloji, adli arkeoloji, adli dış hekimliği, kriminalistik, tıp hukuku, adli mühendislik, adli hemşirelik, adli fizik, adli belge incelemeleri gibi birçok alanı kapsayan bilim dalıdır (1, 2).

Dünya üzerinde yaşayan canlıların aktiviteleri belli bir uyum ve düzen içinde biyolojik ritme uygun olarak devam etmekte olup bu düzen içinde meydana gelen ritmin biyokimyasal, moleküler ve birçok diğer yönden inceleyen bilim dalına kronobiyojoloji denilmektedir (3). Sirkadiyen ritim; beyin başta olmak üzere vücuttaki organların çeşitli süreçlerde koordinasyonunu sağlayıp ilk akla gelen ve en önemlisi olarak uyku-uyanıklık döngüsünü sağlamaktadır (4, 5).

Sirkadiyen saat, davranış, merkezi vücut ısısı, uyku, beslenme, içme ve hormonal düzeyler de dâhil olmak üzere birçok ritmi sürdürmekte olup bu durum adli tıp ve adli bilimlerin ilgi alanına giren birçok konuda yol gösterici olup araştırmacılara fikir verme noktasında önemli hale gelmektedir. Hastalık, ölüm, yaralanma, hekim hataları gibi birçok konu ilk çağlardan beri insanlarda merak uyandıran bir konu olmuş olup (2) kronobiyojoloji ile ilişkisi de önem arz etmektedir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp AD, dr.erhankartal@gmail.com



Nijerya'da yapılan bir çalışmada cinsel saldırı olgularının %40'ının 20:00-00:00 arasında gerçekleştiği bildirilmiştir (55).

SONUÇ

Yaşayan tüm organizmalarda olduğu gibi insan vücudundaki tüm aktiviteler fizyolojik fonksiyonlar belirli bir sirkadiyen ritme göre düzenlenmiş olup bu ritimleri inceleyen bilim dalı olan kronobiyojoloji, adli tıp ve adli bilimler açısından önemli olduğu bilinmektedir. Meydana gelen ölümlerin incelenmesinde, kriminolojik incelemelerde, tamamlanmış ya da tamamlanmamış intiharların araştırmalarında, trafik kazaları, iş kazaları gibi halk sağlığı sorunu haline gelmiş olguların değerlendirilmesinde oldukça önemli yer teşkil etmektedir. Gerek kriminolojik olayların aydınlatılması adına gerekse meydana gelebilecek ölümlerin önlenmesinde kronobiyojoloji önemli yer tutmaktadır. Patolojik ölümlerde gerekli erken tanı ve tedavilerin uygulanmasının ve kazalarda gerekli önlemlerin alınmasının mortalite ve morbiditeyi azaltacağı düşünülmektedir. Ayrıca intiharlar ile ilgili olarak, psikiyatrik bozukluklar, uyku-uyanıklık döngüsündeki değişimler gibi faktörlerin de incelendiği daha geniş çalışmalar yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Asirdizer M, Yavuz SM, Zeyfeoğlu Y. Adli tıp staj notları. Celal Bayar Üniversitesi, Manisa 2005: 3-11.
2. Koç S. Adli Tıp Ders Kitabı. İstanbul üniversitesi yayınevi. İstanbul 2011: 1-13.
3. Selvi Y, Beşiroğlu L, Aydın, A. Kronobiyojoloji ve duygudurum bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2011; 3(3): 368-386.
4. Pantazopoulos H, Gamble K, Stork O, et al. Circadian rhythms in regulation of brain processes and role in psychiatric disorders. *Neural Plasticity*. 2018.
5. Toh KL. Basic science review on circadian rhythm biology and circadian sleep disorders. *Annals of the Academy of Medicine Singapore*. 2008.
6. Şahinöz T, Şahinöz S, Eker HH. 2000-2009 yılları arasında Gümüşhane ilinde gerçekleşen ölümlerin epidemiyolojik yönden incelenmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2012; 1(1): 19.
7. Tözün M, Ünsal A, Arberk K. Eskişehir'de 2009 yılı ölüm nedenlerinin incelenmesi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*. 2014; 16(1): 1-3.
8. Finegold, JA, Asaria, P. ve Francis, DP. Ülkeye, bölgeye ve yaşa göre iskemik kalp hastalığından ölüm oranı: Dünya Sağlık Örgütü ve Birleşmiş Milletler istatistikleri. *Uluslararası Kardiyoloji Dergisi*. 2016; 168 (2): 934-945.



9. Saukko P, Knight, B. Knight's Forensic Pathology. CRC press. 2015.
10. Türkiye İstatistik Kurumu 2017 verileri. TÜİK 2017. [http:// www.tuik.gov.tr](http://www.tuik.gov.tr). (erişim tarihi: 03.04.2022)
11. Ünalır A, Ata N, Görenek B, et al. Atriyum fibrilasyonunda sirkadiyen ritim. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 1995; 23: 82-85.
12. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 1985; 313(21): 1315-1322.
13. Willich SN, Levy D, Rocco MB, et al. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham heart study population. *Am J Cardiol*. 1987; 60: 801.
14. Rocco MB, Barry S, Campbell S, et al. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1987; 79: 395.
15. Torun Ş, Ozdemir G. Very early morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke Ann Sau Med*. 1994; 14: 199.
16. Hearler JR, Price TR, Clark GL, et al. Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke*. 1989; 20: 473.
17. Rosing DR, Brakman P, Redwood DR, et al. Blood fibrinolytic activity in man: Diurnal variation and the response to varying intensities of exercise. *Circ Res*. 1970; 27: 171.
18. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AL, et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 1987;316(15): 14.
19. Petralito A, Mangiafico RO, Gibilino S, et al. Daily modifications of plasma fibrinogen, platelet aggregation, Howell's time, PTT, TT and antithrombin II in normal subjects and in patients with vascular disease. *Chronobiologia*. 1982;9: 195.
20. Pardiwalla FK, Yeolekar ME, Bakshi SK. Circadian rhythm in acute stroke. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 1993;41: 203-204.
21. Yıldız İ. Ani bebek ölüm sendromu ve adli hemşirelik yaklaşımı. *Adli Tıp Bülteni*. 2018;23(2): 115-119.
22. Barutçu A, Şahin AB. Ani Bebek Ölümü Sendromu. *Yenidoğan, Sağlam Çocuk ve Sosyal Pediatriye Güncel Yaklaşımlar*. 2020: 175-186.
23. Çiftçi H, Kaya F, Daştan NB. Kars ilinde intihar ve intihar girişimlerinin üç yıllık değerlendirilmesi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2020;12: 55-267.
24. WHO (2019) Suicide in the World: Global Health Estimates. Geneva, World Health Organization.
25. Ajdacic-Gross V, Weiss MG, Ring M, et al. Methods of suicide: international suicide patterns derived from the WHO mortality database. *Bull World Health Organ*. 2008;86: 726-732.
26. Akıncı E, Orhan FÖ. Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2016;8(2): 178-189.
27. Pantazopoulos H, Gamble K, Stork O, et al. Circadian rhythms in regulation of brain



- processes and role in psychiatric disorders. *Neural Plasticity*. 2018.
28. Benard V, Etain B, Vaiva G, et al. Bipolar bozukluklarda intihar girişiminin olası özellikler belirteçleri olarak uyku ve sirkadiyen ritimler: bir aktigrafi çalışması. *Duygulanım bozuklukları dergisi*. 2019;244: 1-8.
 29. Rebecca A, Bernert RA, Kim JS, et al. Sleep disturbances as an evidence-based suicide risk factor. *Current psychiatry reports*. 2015;17(3): 1-9.
 30. Dilbaz N, Şengül C, Okay T. Genel bir hastanede intihar girişimlerinin değerlendirilmesi. *Kriz dergisi*. 2005;13(2): 1-10.
 31. Ercan S, Aksoy ŞM, Yalçın A, et al. Ankara'da acil servislere başvuran intihar girişim olgularının sosyodemografik ve klinik özellikleri. *Bilişsel Davranışçı Psikoterapi ve Araştırmalar Dergisi*. 2016;1: 5-12.
 32. Sungur İ, Akdur R, Piyal B. Türkiye'deki trafik kazalarının analizi. *Ankara Medical Journal*. 2014;14(3): 114-124.
 33. Ozan C, Başkan Ö, Haldenbilen S, et al. Trafik Kazalarının Tehlike İndeksi Metodu ile Analizi. *Denizli Örneği Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*. 2010;16(3): 325-333.
 34. Ticari Araç Sürücüleri İçin Trafik Eğitimi. Sürücü ve Yaya Eğitimi Seminerleri Eğitici El Kitabı. Ankara: *Desen Ofset*. 2012: 143-161.
 35. Cook CCH ve Albery IP. Uyku ile ilgili araç kazaları. *BMJ: İngiliz Tıp Dergisi*. 1995;310(6991): 1411.
 36. Önder YE, Kavzoğlu T. İstanbul ilinde trafik kaza ve yoğunluk analizlerinin açık kaynak kodlu cbs yazılımları ile yapılması. *Gebze*. 2019.
 37. McCartt AT, Ribner SA, Pack AI, et al. The scope and nature of the drowsy driving problem in New York State. *Accident Analysis & Prevention*. 1996;28(4): 511-517.
 38. Ghanbari M, Ashtarian H, Yarmohammadi H. An investigation of the frequency of the occupational accident in Kermanshah, Iran (2009-2013). *Annals of Tropical Medicine & Public Health*. 2017;10(5): 1306-1311.
 39. Öney B, Balcı Ç. Sirkadiyen ritmin sağlıktaki rolü. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*. 2021;4(2): 64-75.
 40. https://www.kriminoloji.com/Kriminoloji_Nedir-Erol_Tutar.htm (erişim tarihi 03.04.2022)
 41. Artuk ME. Kriminolojinin tanımı. *İstanbul Medipol Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi*. 2018;5(2): 5-14.
 42. <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.5237.pdf> (erişim tarihi: 03.04.2022)
 43. Özçelik Ö. Balıkesir Merkez İlçesinin suç haritası (Master's thesis, Balıkesir Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü). 2006.
 44. Karakaş E. Suç coğrafyası çalışmalarında veri kaynakları. *Fırat Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*. 2009;19(2): 25-41.
 45. Aksak P, Çalışkan V. Çanakkale kentinde mala karşı işlenen suçların coğrafi dağılışı özelliklerinin incelenmesi. *Marmara Coğrafya Dergisi*. 2010;(22): 245-275.
 46. Shover N. Burglary. *Crime and Justice*. 1991;(14): 73-113.



47. Schanda H, Stompe T, Ortwein-Swoboda G. Increasing criminality in patients with schizophrenia: Fiction, logical consequence or avoidable side effect of the mental health reforms? *Neuropsychiatr*. 2010;24: 170-181.
48. Gu Y, Hu Z. More attention should be paid to schizophrenic patients with risk of violent offences. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63: 592-593.
49. Ural C, Öncü F, Belli H, et al. Adli psikiyatrik süreç içindeki şizofreni hastalarının şiddet davranışı değişkenleri: bir olgu kontrol çalışması. *Türk Psikiyatri Derg*. 2013;24: 17-24.
50. Nordstrom A, Kullgren G. Victim relations and victim gender in violent crimes committed by offenders with schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2003;38: 326-330.
51. Cantürk N, Koç S. Adli Tıp Kurumunda değerlendirilen cinsel suç sanıklarının sosyo-demografik özellikleri ve psikiyatrik profilleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2010;63(2): 49-53.
52. Packard WS, Rosner R. Psychiatric evaluations of sexual offenders *Journal of Forensic Sciences*. 1985;30(3): 715-720.
53. Knight B. Simpson's Forensic Medicine. Edward Arnold, London. 1991: 206-218.
54. Kayı Z, Yavuz MF, Arıcan N. Kadın üniversite gençliği ve mezunlarına yönelik cinsel saldırı mağdur araştırması. *Adli Tıp Bülteni*. 2000;5(3): 157-163.
55. Akhiwu W, Umanah IN, Olueddo AN. Benin City, Nijerya'da cinsel saldırılar. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2013;12(4): 377-382.



BÖLÜM 26

İLAÇLAR VE KRONOBİYOLOJİ

Gökhan OTO¹

Rezzan TEMELLİ GÖÇEROĞLU²

GİRİŞ

Kronobiyoloji, biyolojik ritimleri ve altta yatan mekanizmaları inceleyen bilim dalıdır. İnsanlarda davranışlardaki ve organizmanın biyokimyasal reaksiyonlarındaki dalgalanmalara sirkadiyen ritim denir. Bu dalgalanmalar yaklaşık 24 saatlik bir zaman diliminde meydana gelir (1, 2).

Sirkadiyen ritme ait üç önemli özellik bulunmaktadır. Bunlar;

1. Doğuştan gelen doğası gereği çevreden alınan duyuşal veriler olmadan içsel ritimler olarak var olur.
2. Dış ortam sıcaklığındaki dalgalanmalar fizyolojik termoregülasyonu engellemedikçe sıcaklıktaki dış etkenlere bağıl değişimlere rağmen sıcaklık dengelenmesindeki kapasitesi; içsel periyod, faz ve ritim genişliğinin devamı şeklindedir.
3. Işık tutunumu; bir günün harici aydınlık-karanlık döngüsüyle ritimdeki fazların senkronizasyonudur.

Son on yılda biyolojik ritme ait yapılan çalışmalar, insan biyolojisinin birçok yönüyle sirkadiyen ritme sahip olduğunu göstermektedir. Her gün benzer zamanlarda uykudan uyanır, aktifleşir ve uyuruz. Çünkü güne eşlik eden çev-

¹ Prof. Dr. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD, gokhanoto@yyu.edu.tr

² Arş. Gör. Dr. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD, rezzantemelli@gmail.com



sirkadiyen değışikliklerin altında yatan mekanizmaların aydınlatılması hastalıkların tedavisinde daha iyi bir farmakoterapi elde edilmesine yardımcı olacaktır (69).

KAYNAKLAR

1. Smolensky MH, Peppas NA. Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59(9-10):828-51.
2. Schulz P, Steimer T. Neurobiology of circadian systems. *CNS Drugs.* 2009;23 Suppl 2:3-13.
3. Dallmann R, Brown SA, Gachon F. Chronopharmacology: new insights and therapeutic implications. *Annual review of pharmacology and toxicology.* 2014;54:339-61.
4. Gachon F, Nagoshi E, Brown SA, et al. The mammalian circadian timing system: from gene expression to physiology. *Chromosoma.* 2004;113(3):103-12.
5. Green CB, Takahashi JS, Bass J. The meter of metabolism. *Cell.* 2008;134(5):728-42.
6. Kovac J, Husse J, Oster H. A time to fast, a time to feast: the crosstalk between metabolism and the circadian clock. *Mol Cells.* 2009;28(2):75-80.
7. Ozturk N, Ozturk D, Kavakli IH, et al. Molecular aspects of circadian pharmacology and relevance for cancer chronotherapy. *International journal of molecular sciences.* 2017;18(10):2168.
8. Tahara Y, Shibata S. Chrono-biology, chrono-pharmacology, and chrono-nutrition. *Journal of pharmacological sciences.* 2014;124(3):320-35.
9. Lemmer B. Chronopharmacology and controlled drug release. *Expert opinion on drug delivery.* 2005;2(4):667-81.
10. Bruguerolle B. Chronopharmacokinetics. *Clinical pharmacokinetics.* 1998;35(2):83-94.
11. Lemmer B. Discoveries of rhythms in human biological functions: a historical review. *Chronobiology international.* 2009;26(6):1019-68.
12. Bruguerolle B, editor General concepts and new trends in chronopharmacology. Biologic clocks: Mechanisms and applications, Proceedings of the International Congress on Chronobiology Amsterdam: Elsevier; 1998.
13. Lemmer B, editor Chronopharmacology: time, a key in drug treatment. *Annales de biologie clinique;* 1994: Paris, Expansion scientifique francaise.
14. Chassard D, Bruguerolle B. Chronobiology and anesthesia. *Anesthesiology-Philadelphia Then Hagerstown.* 2004;100(2):413-27.
15. Gaspar LS, Álvaro AR, Carmo-Silva S, et al. The importance of determining circadian parameters in pharmacological studies. *British Journal of Pharmacology.* 2019;176(16):2827-47.
16. Dallmann R, Okyar A, Lévi F. Dosing-time makes the poison: circadian regulation and pharmacotherapy. *Trends in molecular medicine.* 2016;22(5):430-45.
17. Levi F, Schibler U. Circadian rhythms: mechanisms and therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007;47:593-628.
18. Ballesta A, Innominato PF, Dallmann R, et al. Systems Chronotherapeutics. *Pharmacol Rev.* 2017;69(2):161-99.



19. Gachon F, Olela FF, Schaad O, et al. The circadian PAR-domain basic leucine zipper transcription factors DBP, TEF, and HLF modulate basal and inducible xenobiotic detoxification. *Cell metabolism*. 2006;4(1):25-36.
20. Musiek ES, FitzGerald GA. Molecular clocks in pharmacology. *Circadian clocks*. 2013;243-60.
21. Baraldo M. The influence of circadian rhythms on the kinetics of drugs in humans. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2008;4(2):175-92.
22. Zhang R, Lahens NF, Ballance HI, et al. A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(45):16219-24.
23. Lévi F, Okyar A. Circadian clocks and drug delivery systems: impact and opportunities in chronotherapeutics. Taylor & Francis; 2011. p. 1535-41.
24. Reinberg A, Smolensky M. Circadian changes of drug disposition in man. *Clinical pharmacokinetics*. 1982;7(5):401-20.
25. Erkekoglu P, Baydar T. Chronopharmacokinetics of drugs in toxicological aspects: a short review for pharmacy practitioners. *Journal of research in pharmacy practice*. 2012;1(1):3.
26. Cederroth CR, Albrecht U, Bass J, et al. Medicine in the fourth dimension. *Cell metabolism*. 2019;30(2):238-50.
27. Ohdo S. Chrono-Drug Discovery and Development Based on Circadian Rhythm of Molecular, Cellular and Organ Level. *Biol Pharm Bull*. 2021;44(6):747-61.
28. Bruguerolle B, Boulamery A, Simon N. Biological rhythms: a neglected factor of variability in pharmacokinetic studies. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2008;97(3):1099-108.
29. Okyar A, Dressler C, Hanafy A, et al. Circadian variations in exsorbitive transport: in situ intestinal perfusion data and in vivo relevance. *Chronobiology international*. 2012;29(4):443-53.
30. Ben-Cherif W, Dridi I, Aouam K, et al. Circadian variation of valproic acid pharmacokinetics in mice. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013;49(4):468-73.
31. Bicker J, Alves G, Falcão A, et al. Timing in drug absorption and disposition: The past, present, and future of chronopharmacokinetics. *British journal of pharmacology*. 2020;177(10):2215-39.
32. Ayyar VS, Sukumaran S. Circadian rhythms: influence on physiology, pharmacology, and therapeutic interventions. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*. 2021;48(3):321-38.
33. Dong D, Yang D, Lin L, et al. Circadian rhythm in pharmacokinetics and its relevance to chronotherapy. *Biochem Pharmacol*. 2020;178:114045.
34. Nakano S, Hollister LE. Chronopharmacology of amitriptyline. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1983;33(4):453-9.
35. Nakano S, Watanabe H, Nagai K, et al. Circadian stage-dependent changes in diazepam kinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1984;36(2):271-7.
36. Kamali F, Fry J, Bell G. Temporal variations in paracetamol absorption and metabolism in man. *Xenobiotica*. 1987;17(5):635-41.
37. Müller F, Van Dyk M, Hundt H, et al. Pharmacokinetics of temazepam after day-time and night-time oral administration. *European journal of clinical pharmacology*. 1987;33(2):211-4.



38. Lemmer B, Nold G. Circadian changes in estimated hepatic blood flow in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology*. 1991;32(5):627-9.
39. Lemmer B, Nold G, Behne S, et al. Chronopharmacokinetics and cardiovascular effects of nifedipine. *Chronobiology international*. 1991;8(6):485-94.
40. Scheidel B, Lemmer B. Chronopharmacology of oral nitrates in healthy subjects. *Chronobiology international*. 1991;8(5):409-19.
41. Bardal SK, Waechter JE, Martin DS. *Applied pharmacology*: Elsevier Health Sciences; 2011.
42. Gries JM, Benowitz N, Verotta D. Chronopharmacokinetics of nicotine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1996;60(4):385-95.
43. Harris BE, Song R, Soong S-j, et al. Relationship between dihydropyrimidine dehydrogenase activity and plasma 5-fluorouracil levels with evidence for circadian variation of enzyme activity and plasma drug levels in cancer patients receiving 5-fluorouracil by protracted continuous infusion. *Cancer research*. 1990;50(1):197-201.
44. Harris BE, Song R, Soong S-j, et al. Circadian variation of 5-fluorouracil catabolism in isolated perfused rat liver. *Cancer research*. 1989;49(23):6610-4.
45. Ballesta A, Dulong S, Abbara C, et al. A combined experimental and mathematical approach for molecular-based optimization of irinotecan circadian delivery. *PLoS computational biology*. 2011;7(9):e1002143.
46. Lévi F, Okyar A, Dulong S, et al. Circadian timing in cancer treatments. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2010;50:377-421.
47. Li X-M, Metzger G, Filipski E, et al. Pharmacologic modulation of reduced glutathione circadian rhythms with buthionine sulfoximine: relationship with cisplatin toxicity in mice. *Toxicology and applied pharmacology*. 1997;143(2):281-90.
48. Hediger MA, Cléménçon B, Burrier RE, et al. The ABCs of membrane transporters in health and disease (SLC series): introduction. *Molecular aspects of medicine*. 2013;34(2-3):95-107.
49. Okamura A, Koyanagi S, Dilxiat A, et al. Bile acid-regulated peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α) activity underlies circadian expression of intestinal peptide absorption transporter PepT1/Slc15a1. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(36):25296-305.
50. Matsunaga N, Ikeda M, Takiguchi T, et al. The molecular mechanism regulating 24-hour rhythm of CYP2E1 expression in the mouse liver. *Hepatology*. 2008;48(1):240-51.
51. Takiguchi T, Tomita M, Matsunaga N, et al. Molecular basis for rhythmic expression of CYP3A4 in serum-shocked HepG2 cells. *Pharmacogenetics and genomics*. 2007;17(12):1047-56.
52. Matsunaga N, Inoue M, Kusunose N, et al. Time-dependent interaction between differentiated embryo chondrocyte-2 and CCAAT/enhancer-binding protein α underlies the circadian expression of CYP2D6 in serum-shocked HepG2 cells. *Molecular pharmacology*. 2012;81(5):739-47.
53. Kanemitsu T, Tsurudome Y, Kusunose N, et al. Periodic variation in bile acids controls circadian changes in uric acid via regulation of xanthine oxidase by the orphan nuclear receptor PPAR α . *Journal of Biological Chemistry*. 2017;292(52):21397-406.



54. Cao QR, Kim TW, Choi JS, et al. Circadian variations in the pharmacokinetics, tissue distribution and urinary excretion of nifedipine after a single oral administration to rats. *Biopharmaceutics & drug disposition*. 2005;26(9):427-37.
55. Koopman M, Koomen G, Krediet R, et al. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in normal individuals. *Clinical science (London, England: 1979)*. 1989;77(1):105-11.
56. Sukumaran S, Almon RR, DuBois DC, et al. Circadian rhythms in gene expression: Relationship to physiology, disease, drug disposition and drug action. *Advanced drug delivery reviews*. 2010;62(9-10):904-17.
57. Stow LR, Gumz ML. The circadian clock in the kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;22(4):598-604.
58. Zuber AM, Centeno G, Pradervand S, et al. Molecular clock is involved in predictive circadian adjustment of renal function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(38):16523-8.
59. Mesnard-Ricci B, White CA. Chronokinetics of active biliary ampicillin secretion in rats. *Chronobiology international*. 1998;15(4):309-21.
60. Nikolaeva S, Ansermet C, Centeno G, et al. Nephron-specific deletion of circadian clock gene *Bmal1* alters the plasma and renal metabolome and impairs drug disposition. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;27(10):2997-3004.
61. Takane H, Ohdo S, Yamada T, et al. Chronopharmacology of antitumor effect induced by interferon- β in tumor-bearing mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2000;294(2):746-52.
62. Mager DE, Neuteboom B, Efthymiopoulos C, et al. Receptor-mediated pharmacokinetics and pharmacodynamics of interferon- β 1a in monkeys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2003;306(1):262-70.
63. Koyanagi S, Kuramoto Y, Nakagawa H, et al. A molecular mechanism regulating circadian expression of vascular endothelial growth factor in tumor cells. *Cancer research*. 2003;63(21):7277-83.
64. Lauriola M, Enuka Y, Zeisel A, et al. Diurnal suppression of EGFR signalling by glucocorticoids and implications for tumour progression and treatment. *Nature Communications*. 2014;5(1):1-13.
65. Nakagawa H, Takiguchi T, Nakamura M, et al. Basis for dosing time-dependent change in the anti-tumor effect of imatinib in mice. *Biochemical pharmacology*. 2006;72(10):1237-45.
66. Kusunose N, Koyanagi S, Hamamura K, et al. Molecular basis for the dosing time-dependency of anti-allodynic effects of gabapentin in a mouse model of neuropathic pain. *Molecular pain*. 2010;6:1744-8069-6-83.
67. Fujiwara Y, Ando H, Ushijima K, et al. Dosing-time-dependent effect of rivaroxaban on coagulation activity in rats. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2017;134(4):234-8.
68. Brunner-Ziegler S, Jilma B, Schörghofer C, et al. Comparison between the impact of morning and evening doses of rivaroxaban on the circadian endogenous coagulation rhythm in healthy subjects. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016;14(2):316-23.
69. Koyanagi S. Chrono-Pharmaceutical Approaches to Optimize Dosing Regimens Based on the Circadian Clock Machinery. *Biol Pharm Bull*. 2021;44(11):1577-84.



BÖLÜM 27

KRONOTERAPİ VE KRONOTERÖPATİKLER

Ülker ATILAN FEDAJ¹

GİRİŞ

Kronoterapi; uyku-uyanıklık döngüsünün ve biyolojik-sosyal ritmin düzenli bir hale getirilmesini sağlayan, biyolojik ritim alanındaki çalışmaların sonuçlarından ortaya çıkan tedavi seçeneklerini kapsamaktadır (1). 1794'te Vincenzo Chiarugi, depresyonlu hastalarda güneş ışığı maruziyetinin artırılmasını, ajite hastalarda ise karanlık ve sessiz bir odaya alınarak, gürültü ve ışıktan kaçınılmasını önermiştir. XX. yüzyılın ikinci yarısında, uyku yoksunluğu, uyku-uyanıklık döngüsü kayması ve parlak ışığa maruz kalmanın antidepresan etkileri tanımlanmış ancak uzun süreli yatak istirahatinin normotimik etkisi ve ışığa maruz kalma yoksunluğunun antimanik etkisi son yıllarda tanımlanmıştır (2).

Şu anda kullanılan kronoterapi yöntemleri; fototerapi (parlak ışık tedavisi – BLT; şafak ve alacakaranlık simülasyon tedavisi), karanlık tedavisi (DT), uyku yoksunluğu (SD), uyku fazı ilerlemesi (SPA) ve entegre kronobiyolojik tedavilerdir.

Fototerapi

Parlak ışık tedavisi

Parlak ışık tedavisi mevsimsel özellikli depresyon tedavisinde başarılı şekilde kullanılmaktadır. Mevsimsel duygudurum bozukluklarında ışık tedavisinin başarılı tedavi yanıtlarına ilişkin ilk bilimsel rapor 1946'da Marx tarafından sunul-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, uatilan@hotmail.com



Uyku fazı ilerlemesinin kullanıldığı diğer bir alanda duygudurum bozukluklarıdır (81). Bu teknikle uyku-uyanıklık 6 saat ileriye alınır. Hastaların gecenin ikinci yarısında uyanık kalması sağlanır. Ardından uyku-uyanıklık döngüleri yavaş yavaş normal saatlere getirilir. Böylece depresif hastalarda birkaç gün içinde antidepresan etki sağlanabilmektedir (46).

SONUÇ

Kronobiyoloji sürekli gelişen bir alandır. Bu alandaki gelişmelerle insan sağlığı ve hastalıkları için yeni sonuçlar elde edilebilir. Böylece kronobiyolojik çalışmalarından elde edilen veriler psikiyatrik bozukluklara yönelik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde kullanılabilir. Psikiyatri alanında kronoterapötik yaklaşımların kullanımı halen gelişme aşamasındadır. Tedavi başarısını artırmak için kronoterapötikler ile ilaç tedavilerinin kombinasyonları kullanılabilir. Benzer şekilde, kronoterapötikler de kombinasyon halinde kullanılabilir. Tüm kronoterapötik yöntemler sirkadiyen ritim üzerine etkilidir. Bu kronoterapötik yöntemler sirkadiyen ritim uyku bozukluklarının tedavisinde kullanılmasının yanı sıra duygudurum bozukluklarında da kullanılmaktadır. Çünkü sirkadiyen ritim bozuklukları, duygudurum bozukluklarının patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Kronoterapötik yöntemlerin kontrendikasyonlarının az olması, nadir yan etki izlenmesi ve ileri evre karaciğer, böbrek yetmezliği veya peripartum dönemdeki ilaç kullanımının mümkün olmadığı hasta gruplarında kullanılabilir olması önemli avantajlarındanır.

KAYNAKLAR

1. Bauer M, Glenn T, Alda M, et al. Relationship between sunlight and the age of onset of bipolar disorder: an international multisite study. *Journal of Affective Disorders*. 2014;167:104-111.
2. Benedetti F, Barbini B, Colombo C, et al. Chronotherapeutics in a psychiatric ward. *Sleep Medicine Reviews*. 2007;11(6):509-522. doi:10.1016/j.smr.2007.06.004
3. Wehr TA. Seasonal affective disorders: a historical review. Rosenthal NE, Blehar MC (eds) *In Seasonal Affective Disorders and Phototherapy* New York, Guilford Press; 1989 p:11-32.
4. Fisher PM, Madsen MK, Mc Mahon B, et al. Three-week bright-light intervention has dose-related effects on threat-related corticolimbic reactivity and functional coupling. *Biological Psychiatry*. 2014;76(4):332-339. doi:10.1016/j.biopsych.2013.11.031
5. Mao WC, Lee HC, Chen HC. Management of sleep disorders: light therapy. Chiang RPY, Kang SC (eds) *In Introduction to Modern Sleep Technology* Dordrecht, Springer; 2012 p:137-164.



6. Selvi Y, Besiroglu L, Aydin A. Kronobiyoloji ve duygudurum bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*. 2011;3(3):368-386.
7. Akıncı E, Orhan FE. Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*. 2016;8(2):178-189.
8. Oldham MA, Ciraulo DA. Bright light therapy for depression: a review of its effects on chronobiology and the autonomic nervous system. *Chronobiology International*. 2014;31(3):305-319.
9. Özdemir PG, Yılmaz E, Selvi Y, Boysan M. Psikiyatride Parlak Işık Tedavisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2017;9(2):177-188
10. Lewy AJ, Emens JS, Songer JB, et al. Winter Depression: Integrating mood, circadian rhythms, and the sleep/wake and light/dark cycles into a bio-psycho-social-environmental model. *Sleep Medicine Clinics*. 2009;4(2):285-299. doi:10.1016/j.jsmc.2009.02.003
11. Heninger GR, Delgado PL, Charney DS. The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry*. 1996;29(1):2-11.
12. Neumeister A, Praschak-Rieder N, Hesselmann B, et al. Effects of tryptophan depletion in fully remitted patients with seasonal affective disorder during summer. *Psychological Medicine* 1998;28(2):257-264. doi:10.1017/s0033291797006375
13. Chou TC, Scammell TE, Gooley JJ et al. Critical role of dorsomedial hypothalamic nucleus in a wide range of behavioral circadian rhythms *Journal of Neuroscience*. 2003;23(33):10691-10702. doi:10.1523
14. Sack RL, Auckley D, Auger RR, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep*. 2007;30(11):1460-1483. doi:10.1093/sleep/30.11.1460
15. Mistlberger RE, Rusak B. Circadian rhythms in mammals: formal properties and environmental influences. Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *In Principles and Practice of Sleep Medicine*, 4th edition Philadelphia, Elsevier 2005, p:321-333.
16. Terman M, Terman JS. Light therapy. Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *In Principles and Practice of Sleep Medicine*, 4th edition Philadelphia, Elsevier 2005, p:1424-1442.
17. Westrin A, Lam RW. Seasonal affective disorder: a clinical update. *Annals of Clinical Psychiatry* 2007;19(4):239-246.
18. Terman M, Terman JS. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectrums*. 2005;10(8):647-672. doi:10.1017/s1092852900019611
19. Menculini G, Verdolini N, Murru A, et al. Depressive mood and circadian rhythms disturbances as outcomes of seasonal affective disorder treatment: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2018;241:608-626. doi:10.1016/j.jad.2018.08.071
20. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry* (Ali BOZKURT, Ercan DALBUDAK Çev. Ed.). Ankara Güneş Tıp Kitapevi; 2022 p:2083-2109



21. Echizenya M, Suda H, Takeshima M, et al. Total sleep deprivation followed by sleep phase advance and bright light therapy in drug-resistant mood disorders *Journal of Affective Disorders*. 2013;144(1-2):28-33. doi:10.1016/j.jad.2012.06.022
22. Sit DK, McGowan J, Wiltrout C, et al. Adjunctive bright light therapy for bipolar depression: A Randomized double-blind placebo-controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*. 2018;175(2):131-139. doi:10.1176/appi.ajp.2017.16101200
23. Chang CH, Liu CY, Chen SJ, et al. Efficacy of light therapy on nonseasonal depression among elderly adults: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2018;14:3091-3102.
24. Crowley SK, Youngstedt SD. Efficacy of light therapy for perinatal depression: a review. *Journal of Physiological Anthropology*. 2012;31(1):15. doi:10.1186/1880-6805-31-15
25. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014
26. Rosenthal NE, Joseph-Vanderpool JR, Levendosky AA, et al. Phase-shifting effects of bright morning light as treatment for delayed sleep phase syndrome. *Sleep*. 1990;13(4):354-361.
27. Campbell SS, Dawson D, Anderson MW. Alleviation of sleep maintenance insomnia with timed exposure to bright light. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1993;41(8):829-836. doi:10.1111/j.1532-5415.1993.tb06179.x
28. Boivin DB, James FO. Circadian adaptation to night-shift work by judicious light and darkness exposure. *Journal of Biological Rhythms*. 2002;17(6):556-567. doi:10.1177/0748730402238238
29. Morton E, Murray G. An update on sleep in bipolar disorders: presentation, comorbidities, temporal relationships and treatment. *Current Opinion in Psychology*. 2020;34:1-6. doi:10.1016/j.copsyc.2019.08.022
30. Lewy AJ, Kern HA, Rosenthal NE, et al. Bright artificial light treatment of a manic-depressive patient with a seasonal mood cycle. *American Journal of Psychiatry*. 1982;139(11):1496-1498. doi:10.1176/ajp.139.11.1496
31. Terman M, Terman JS, Quitkin FM et al. Light therapy for seasonal affective disorder. A review of efficacy. *Neuropsychopharmacology*. 1989;2(1):1-22. doi:10.1016/0893-133x(89)90002-x
32. Wirz-Justice A, Graw P, Kräuchi K, et al. Light therapy in seasonal affective disorder is independent of time of day or circadian phase. *Archives of General Psychiatry*. 1993;50(12):929-937. doi:10.1001/archpsyc.1993.01820240013001
33. Volz HP, Mackert A, Stieglitz RD et al. Effect of bright white light therapy on non-seasonal depressive disorder. Preliminary results. *Journal of Affective Disorders*. 1990;19(1):15-21. doi:10.1016/0165-0327(90)90004-r
34. Mackert A, Volz HP, Stieglitz RD et al. Phototherapy in nonseasonal depression. *Biological Psychiatry*. 1991;30(3):257-268. doi:10.1016/0006-3223(91)90110-8
35. Parry BL, Maurer EL. Light treatment of mood disorders. *Dialogues in Clinical Neu-*



- rosience Aims & Scope*. 2003;5(4):353-365. doi:10.31887/DCNS.2003.5.4/bparry
36. Sahlem GL, Kalivas B, Fox JB, et al. Adjunctive triple chronotherapy (combined total sleep deprivation, sleep phase advance, and bright light therapy) rapidly improves mood and suicidality in suicidal depressed inpatients: an open label pilot study. *Journal of Psychiatric Research*. 2014;59:101-107.
 37. Wu JC, Kelsoe JR, Schachat C, et al. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*. 2009;66(3):298-301. doi:10.1016/j.biopsych.2009.02.018
 38. Meesters, Y, CA van Houwelingen. Rapid mood swings after unmonitored light exposure. *The American Journal of Psychiatry* 1998;155,(2)306. doi:10.1176/ajp.155.2.306
 39. Gica Ş, Selvi Y. Sleep interventions in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2021;58(1):53-60.
 40. Lee TM, Blashko CA, Janzen HL, et al. Pathophysiological mechanism of seasonal affective disorder. *Journal of Affective Disorders*. 1997;46(1):25-38. doi:10.1016/s0165-0327(97)00076
 41. Al-Karawi D, Jubair L. Bright light therapy for nonseasonal depression: Meta-analysis of clinical trials. *Journal of Affective Disorders*. 2016;198:64-71. doi:10.1016/j.jad.2016.03.016
 42. Lam RW Seasonal Affective Disorder and Beyond. Light Treatment for SAD and Non-SAD Conditions. Washington, DC, American Psychiatric Press; 1998
 43. Wirz-Justice A, Terman M. Chronotherapeutics (light and wake therapy) as a class of interventions for affective disorders. *Handbook of Clinical Neurology*. 2012;106:697-713. doi:10.1016/B978-0-444-52002-9.00042-5
 44. Ancoli-Israel S, Martin JL, Kripke DF et al. Effect of light treatment on sleep and circadian rhythms in demented nursing home patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(2):282-289. doi:10.1046/j.1532-5415.2002.50060.x
 45. Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J et al. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association* 2008;299(22):2642-2655. doi:10.1001/jama.299.22.2642
 46. Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. Chronotherapeutics for affective disorder. A clinician's manual for light and wake therapy. Basel: Karger AG; 2009
 47. Terman M, Terman JS. Controlled trial of naturalistic dawn simulation and negative air ionization for seasonal affective disorder *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(12):2126-2133. doi:10.1176/ajp.2006.163.12.2126
 48. Avery DH, Eder DN, Bolte MA, et al. Dawn simulation and bright light in the treatment of SAD: a controlled study. *Biological Psychiatry*. 2001;50(3):205-216. doi:10.1016/s0006-3223(01)01200-8
 49. Fontana Gasio P, Kräuchi K, Cajochen C, et al. Dawn-dusk simulation light therapy of disturbed circadian rest-activity cycles in demented elderly. *Experimental Gerontology*. 2003;38(1-2):207-216. doi:10.1016/s0531-5565(02)00164-x



50. Gooley JJ, Saper CB: Anatomy of the mammalian circadian system. In Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds): Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005, p:335–350.
51. Berry RB. *Fundamentals of Sleep Medicine* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012
52. Wehr TA, Turner EH, Shimada JM, et al. Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep. *Biological Psychiatry*. 1998;43(11):822-828. doi:10.1016/s0006-3223(97)00542-8
53. Phelps J. Dark therapy for bipolar disorder using amber lenses for blue light blockade *Medical Hypotheses*. 2008;70(2):224-229. doi:10.1016/j.mehy.2007.05.026
54. Steinberg H, Hegerl U. Johann Christian August Heinroth on sleep deprivation as a therapeutic option for depressive disorders. *Sleep Medicine*. 2014;15(9):1159-1164. doi:10.1016/j.sleep.2014.03.027
55. Schulte W, Petriliwitsch N, Kranz H (eds): Probleme der pharmakopsychiatrischen Kombinations- und Langzeitbehandlung. 1. Rothenburger Gespräch, Mai 1965. Basel, Karger, 1966, p:150-169
56. Pflug B, Tölle R. Therapie endogener Depressionen durch Schlafentzug. Praktische und theoretische Konsequenzen. (Therapy of endogenous depressions using sleep deprivation. Practical and theoretical consequences). *Der Nervenarzt*. 1971;42(3):117-124.
57. Benedetti F, Colombo C. Sleep deprivation in mood disorders. *Neuropsychobiology*. 2011;64(3):141-151. doi:10.1159/000328947
58. Wirz-Justice A, Benedetti F. Perspectives in affective disorders: Clocks and sleep. *European Journal of Neuroscience*. 2020;51(1):346-365. doi:10.1111/ejn.14362
59. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A et al. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *Journal of Sleep Research*. 2016;25(2):131-143. doi:10.1111/jsr.12371
60. Vyazovskiy VV. Sleep, recovery, and metaregulation: explaining the benefits of sleep. *Nature and Science of Sleep*. 2015;7:171-184. doi:10.2147/NSS.S54036
61. Giedke H, Schwärzler F. Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Medicine Reviews*. 2002;6(5):361-377.
62. Müller HU, Riemann D, Berger M, et al. The influence of total sleep deprivation on urinary excretion of catecholamine metabolites in major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1993;88(1):16-20. doi:10.1111/j.1600-0447.1993.tb03407.x
63. Ebert D, Albert R, Hammon G, et al. Eye-blink rates and depression. Is the antidepressant effect of sleep deprivation mediated by the dopamine system?. *Neuropsychopharmacology*. 1996;15(4):332-339. doi:10.1016/0893-133X(95)00237-8
64. Benedetti F, Barbini B, Bernasconi A, et al. Acute antidepressant response to sleep deprivation combined with light therapy is influenced by the catechol-O-methyltransferase Val(108/158)Met polymorphism. *Journal of Affective Disorders*. 2010;121(1-2):68-72. doi:10.1016/j.jad.2009.05.017
65. Salomon RM, Delgado PL, Licinio J, et al. Effects of sleep deprivation on serotonin function in depression. *Biological Psychiatry*. 1994;36(12):840-846. doi:10.1016/0006-3223(94)90595-9



66. Benedetti F, Serretti A, Colombo C, et al. Influence of a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene on the effects of total sleep deprivation in bipolar depression. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156(9):1450-1452. doi:10.1176/ajp.156.9.1450
67. Murck H, Schubert MI, Schmid D, et al. The glutamatergic system and its relation to the clinical effect of therapeutic-sleep deprivation in depression - an MR spectroscopy study. *Journal of Psychiatric Research*. 2009;43(3):175-180. doi:10.1016/j.jpsychires.2008.04.009
68. Benedetti F, Serretti A, Colombo C et al. A glycogen synthase kinase 3-beta promoter gene single nucleotide polymorphism is associated with age at onset and response to total sleep deprivation in bipolar depression. *Neuroscience Letters*. 2004;368(2):123-126. doi:10.1016/j.neulet.2004.06.050
69. Gorgulu Y, Caliyurt O. Rapid antidepressant effects of sleep deprivation therapy correlates with serum BDNF changes in major depression. *Brain Research Bulletin*. 2009;80(3):158-162. doi:10.1016/j.brainresbull.2009.06.016
70. Voderholzer U, Fiebich BL, Dersch R, et al. Effects of sleep deprivation on nocturnal cytokine concentrations in depressed patients and healthy control subjects. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2012;24(3):354-366. doi:10.1176/appi.neuropsych.11060142
71. Pereira JC Jr, Andersen ML. The role of thyroid hormone in sleep deprivation. *Medical Hypotheses*. 2014;82(3):350-355. doi:10.1016/j.mehy.2014.01.003
72. Voderholzer U, Hohagen F, Klein T, et al. Impact of sleep deprivation and subsequent recovery sleep on cortisol in unmedicated depressed patients. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(8):1404-1410. doi:10.1176/appi.ajp.161.8.1404
73. Wu J, Buchsbaum MS, Gillin JC, et al. Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156(8):1149-1158. doi:10.1176/ajp.156.8.1149
74. Wu JC, Gillin JC, Buchsbaum MS, et al. Sleep deprivation PET correlations of Hamilton symptom improvement ratings with changes in relative glucose metabolism in patients with depression. *Journal of Affective Disorders*. 2008;107(1-3):181-186. doi:10.1016/j.jad.2007.07.030
75. Bosch OG, Rihm JS, Scheidegger M, et al. Sleep deprivation increases dorsal nexus connectivity to the dorsolateral prefrontal cortex in humans. *The Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*. 2013;110(48):19597-19602. doi:10.1073/pnas.1317010110
76. Conti B, Maier R, Barr AM, et al. Region-specific transcriptional changes following the three antidepressant treatments electro convulsive therapy, sleep deprivation and fluoxetine. *Molecular Psychiatry*. 2007;12(2):167-189. doi:10.1038/sj.mp.4001897
77. Bunney BG, Bunney WE. Mechanisms of rapid antidepressant effects of sleep deprivation therapy: clock genes and circadian rhythms. *Biological Psychiatry*. 2013;73(12):1164-1171. doi:10.1016/j.biopsych.2012.07.020



78. Gillin JC. The sleep therapies of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1983;7(2-3):351-364. doi:10.1016/0278-5846(83)90123-9
79. Giedke H, Wormstall H, Haffner HT. Therapeutic sleep deprivation in depressives, restricted to the two nocturnal hours between 3:00 and 5:00. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1990;14(1):37-47. doi:10.1016/0278-5846(90)90062-1
80. Czeisler CA, Richardson GS, Coleman RM, et al. Chronotherapy: resetting the circadian clocks of patients with delayed sleep phase insomnia. *Sleep*. 1981;4(1):1-21. doi:10.1093/sleep/4.1.1
81. Wehr TA, Wirz-Justice A, Goodwin FK, et al. Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science*. 1979;206(4419):710-713. doi:10.1126/science.227056



BÖLÜM 28

COVID-19 VE SİRKADİYEN RİTİM

Şaban İNCECİK¹
Ali İrfan BARAN²

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi, 1918 grip salgını döneminden bu yana en önemli küresel sağlık krizi olmuştur. Salgında 6 milyona yakın insan ölmüştür (1,2). COVID-19'un anlaşılması ve terapötik yönetiminin sınırlı olması bu yeni viral hastalık için pandeminin ilk dönemlerinde deneysel tedaviler kullanılmasına yol açmış ve salgının etkisi hafifletilmeye çalışılmıştır. Sonraki dönemlerde ise küresel olarak klinik araştırmacıların yoğun çabalarıyla COVID-19'un kliniği, patofizyolojisi ve yönetimi daha iyi anlaşılmış, yeni terapötiklerin ve aşıların geliştirilmesine yol açan önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (2). Salgının kontrol altına alınabilmesi için, kapalı alanlarda maske takma, sosyal mesafe ve el yıkama dahil kişisel hijyen gibi diğer önlemlerin uygulanması en fazla kabul gören yaklaşımlar olmuştur. Aşıların kullanıma girmesinin pandemi mücadelesine önemli katkısı olmuştur (3,4). Bunların yanı sıra düzenli fiziksel egzersiz yapmak, tütünden uzak durmak, uygun kaliteli beslenmek gibi sağlıklı yaşam tarzı davranışlar; vücudun enfeksiyonlara olan direncini güçlendirme, hastalıklara bağlı ölümleri azaltma ve yaşam süresine olumlu katkıda bulunduğu bilinmektedir (5). Pandeminin getirdiği evde kalma zorunluluğu, karantina ve izolasyon önlemleri virüs bulaşma riskini azaltırken, fiziksel ve psi-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, sabanincecik@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, a.irfanbaran@gmail.com



viroloji, sirkadiyen biyoloji, immünoloji ve farmakolojiyi içeren multidisipliner yaklaşımları gerektirmektedir (7). Sirkadiyen ritim ile koronavirüsler dahil diğer virüslerin ilişkisini inceleyen gelecekteki çalışmalar daha fazla konuda bilgi edinmemizi sağlayabilecektir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update, edition 81,1 March 2022
<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-march-2022>
2. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *Statpearls [internet]*. (2022).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
3. World Health Organization. Considerations for implementing and adjusting public health and social measures in the context of covid-19: Interim guidance. *World Health Organization*; (2021).
4. Vilches TN, Nourbakhsh S, Zhang K, et al. Multifaceted strategies for the control of COVID-19 outbreaks in long-term care facilities in Ontario, Canada. *Preventive medicine*. 2021;1;148:106564.
5. Larsson SC, Kaluza J, Wolk A. Combined impact of healthy lifestyle factors on lifespan: two prospective cohorts. *Journal of internal medicine*. 2017;282(3):209-219.
6. Panda, S. "Beyond sanitizing and social distancing—a healthy circadian rhythm may keep you sane and increase resilience to fight COVID-19." *The Conversation*, < theconversation.com/beyond-sanitizingand-social-distancing-a-healthy-circadian-rhythm-may-keep-you-sane-and-increase-resilience-to-fightcovid-19-135535 (2020).
7. Borrmann H, McKeating JA, Zhuang X. The circadian clock and viral infections. *Journal of biological rhythms*. 2021;36(1):9-22.
8. Özdemir G, Işık M. COVID-19 ve sirkadiyen ritim. *Anatolian Journal of Psychiatry*. 2020;20(3):336.
9. Sukumaran S, Almon RR, DuBois DC, et al. Circadian rhythms in gene expression: Relationship to physiology, disease, drug disposition and drug action. *Advanced drug delivery reviews*. 2010;31;62(9-10):904-17.
10. Ge H, Wang X, Yuan X, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020;39(6):1011-9.
11. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *New England journal of medicine*. 2020.
12. Barouki R, Kogevinas M, Audouze K, et al. The COVID-19 pandemic and global environmental change: Emerging research needs. *Environment international*. 2021;1;146:106272.



13. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *Journal of affective disorders*. 2020;1;277:55-64.
14. Şahin MK, Aker S, Şahin G, et al. Prevalence of depression, anxiety, distress and insomnia and related factors in healthcare workers during COVID-19 pandemic in Turkey. *Journal of Community Health*. 2020;45(6):1168-77.
15. Bhat S, Chokroverty S. Sleep disorders and COVID-19. *Sleep medicine*. 2021.
16. Edgar RS, Stangherlin A, Nagy AD, et al. Cell autonomous regulation of herpes and influenza virus infection by the circadian clock. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;6;113(36):10085-90.
17. Rizza S, Coppeta L, Grelli S, et al. High body mass index and night shift work are associated with COVID-19 in health care workers. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021;44(5):1097-101.
18. Vizheh M, Qorbani M, Arzaghi SM, et al. The mental health of healthcare workers in the COVID-19 pandemic: A systematic review. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2020;19(2):1967-78.
19. Liu Z, Ting S, Zhuang X. COVID-19, circadian rhythms and sleep: from virology to chronobiology. *Interface focus*. 2021;12;11(6):20210043.
20. McNaughton CD, Adams NM, Hirschie Johnson C, et al. Diurnal variation in SARS-CoV-2 PCR test results: test accuracy may vary by time of day. *Journal of biological rhythms*. 2021;36(6):595-601.
21. Sengupta S, Ince L, Sartor F, et al. Clocks, viruses, and immunity: lessons for the COVID-19 pandemic. *Journal of biological rhythms*. 2021;36(1):23-34.
22. Murray G, Gottlieb J, Swartz HA. Maintaining Daily routines to stabilize mood: theory, data, and potential intervention for circadian consequences of COVID-19. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2021;66(1):9-13.



BÖLÜM 29

ÇOCUKLARDA SİRKADİYEN RİTMİN MEKANİZMASI VE ÖNEMİ

Serap KARAMAN¹

GİRİŞ

Sirkadiyen ritim (SR); uyku-uyanıklık döngüsü, hormon salınımı, kan basıncı, vücut ısısı, beslenme, duygu-durum değişikliği gibi hemodinamik, endokrinolojik, metabolik, fizyolojik ve davranışsal değişiklikleri içeren yaklaşık 24 saatlik biyolojik zamanlama sistemidir (1). SR metabolizmanın ana düzenleyicisidir ve dengesizliği birçok hastalık ve metabolik bozuklukla ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda SR'in çocuklar üzerindeki etkilerini inceleyen birçok araştırma; iç saatle uyumlu yaşam alışkanlıklarının benimsenmesinin, büyüme ve gelişme çağında olan çocukların sağlıklı gelişimi için oldukça önemli olduğunu vurgulamaktadır (2).

SİRKADİYEN RİTMİN MEKANİZMASI

SR'in en önemli merkezinin suprakiazmatik nukleus (SKN) olduğu bilinmektedir. Ancak günümüzde periferal hücrelerde de (karaciğer, böbrek ve kalp gibi) SKN nöronları gibi bir sirkadiyen saatin bulunduğu düşüncesi hakimdir (3). Işık, SKN' nin en önemli uyararı olmasına rağmen egzersiz, gıda alımı ve ekzojen melatonin gibi uyarıların da SR zamanlamasını etkileyebildiği bilinmektedir.

¹ Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD, serapkilickaraman@gmail.com



ÖNERİLER

Tüm bu çalışmalar çocukluk çağında sirkadiyen ritminin önemini vurgulamaktadır. Yaşam tarzında yapılacak değişikliklerle SR düzenlenmesi yaşam kalitesini arttıracaktır. Ebeveynlerin uyku saatlerini çocukların sirkadiyen ritmine uygun ayarlamaları gerekmektedir. Yatmadan önce yüksek enerjili aktivitelerden kaçınılmalı, sessiz ve loş bir ortam hazırlanmalı, ortam karanlık olmalıdır. Okul günleri ve tatillerinde de aynı uyuma ve uyanma saatlerine uyulmalıdır. Sirkadiyen ritme uyumlu bir şekilde okul saatlerinin 08:30'dan sonra olması ve sınavların 10:00' dan sonra yapılması önerilmektedir. Gün içinde egzersiz yapılmasının da SR üzerine olumlu etkileri vardır. Modern hayatın vazgeçilmezlerinden olan telefon, televizyon, bilgisayar ve tablet ve dolayısıyla mavi ışık maruziyeti sınırlı olmalı ve azaltılmalıdır. Mavi ışığa özellikle yatmadan önce maruziyet, uyku kalitesini bozarak sirkadiyen ritmi olumsuz etkileyebilmektedir. Özellikle okul çağı çocuklarında yapılan çalışmalarda mavi ışığın uyku-uyanıklık döngüsü, bilişsel performans, vücut ağırlığında artış, metabolik bozukluk, duyu-durum bozukluğunu arttırdığı bilinmektedir. Mavi ışığa maruz kalma ve fiziksel egzersizler, uyumadan önceki 2 saat boyunca sınırlandırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Feng D, Lazar MA. Clocks, metabolism, and the epigenome. *Mol Cell*. 2012;47(02):158–167.
2. Gombert M, Carrasco-Luna J, Pin-Arboledas G, et al. Circadian Rhythm Variations and Nutrition in Children. *Journal of Child Science*. 2018;08(01):e60-e66
3. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002; 418:935–941.
4. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*. 2005; 9:11-24.
5. Szymusiak R, McGinty D. Hypothalamic regulation of sleep and arousal. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1129:275-286.
6. Dickmeis T. Glucocorticoids and the circadian clock. *J Endocrinol*. 2009;200:3–22.
7. Huang RC. The discoveries of molecular mechanisms for the circadian rhythm: The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Biomed J*. 2018;41:5-8.
8. Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans. *J Physiol Pharmacol*. 2006; 57 (5):19.
9. Sylvie Tordjman, Sylvie Chokron, Richard Delorme, et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(3):434-443.
10. Ekmekçioglu C. İnsanlarda melatonin reseptörleri: biyolojik rolü ve klinik önemi. *Biyomedya. Eczacı*. 2006; 60 :97–108.
11. Guerrero JM, Reiter RJ. Melatonin-immune system relationships. *Curr Top Med*



- Chem.* 2002;2:167-179.
12. Scheer FA, Van Montfrans GA, et al. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension *Hypertension.* 2004;43(2):192-7.
 13. Koyama H, Nakade O, Takada Y, et al. Melatonin at pharmacologic doses increases bone mass by suppressing resorption through down-regulation of the RANKL-mediated osteoclast formation and activation. *J Bone Miner Res.* 2002;17(7):1219-1229.
 14. Wright KP, McHill AW, Birks BR, et al. Entrainment of the human circadian clock to the natural light-dark cycle. *Curr Biol.* 2013 19;23(16):1554-1558.
 15. Scher A, Hall WA, Zaidman-Zait, et al. Sleep quality, cortisol levels, and behavioral regulation in toddlers. *Dev Psychobiol.* 2010;52(1):44-53.
 16. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A general introduction to glucocorticoid biology. *Frontiers in Immunology.* 2019;10: 1-17.
 17. Ryan W, Logan Colleen A, McClung. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nat Rev Neurosci.* 2019 ;20(1):49-65.
 18. Seron-ferre M, Mendez N, Abarzua-catalan et al. Circadian rhythms in the fetus. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;349(1):68-75.
 19. Rivkees SA. Developing circadian rhythmicity in infants. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2003;1(1):38-45.
 20. Randler C, Faßl C, Kalb N. From Lark to Owl: developmental changes in morningness-eveningness from new-borns to early adulthood. *Sci Rep.* 2017;7:45874.
 21. Gau SF, Soong WT. The transition of sleep-wake patterns in early adolescence. *Sleep.* 2003;26:449-5410
 22. Owens JA, Jones C. Parental knowledge of healthy sleep in young children: results of a primary care clinic survey. *J Dev Behav Pediatr.* 2011; 32(6):447-53.
 23. Owens JA, Witmans M. Sleep problems. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2004; 34:154-179.
 24. Brandenberger G, Weibel L. The 24-h growth hormone rhythm in men: sleep and circadian influences questioned. *J Sleep Res.* 2004;13(3):251-255.
 25. Shigemi Kimura, Makiko Toyoura, Yuko Toyota, et al. Serum concentrations of insulin-like growth factor-1 as a biomarker of improved circadian rhythm sleep-wake disorder in school-aged children. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 2020; 15;16(12):2073-2078.
 26. Beibei Luo, Xin Zhou, Qingming Tang et al *Journal of Translational Medicine.* 2021;19:2073-78.
 27. Crowley SJ, Acebo C, Carskadon MA Sleep, circadian rhythms, and delayed phase in adolescence. *Dev Psychobiol.* 2012; 4: 468-73.
 28. Türkoğlu S, Hilmi F. The relationship between chronotype and obesity in children and adolescent with attention deficit hyperactivity disorder. *The Journal of Biological and Medical Rhythm Research.* 2019;1138-1147
 29. Balta B, Özcan GG, Sari M et al. Kronotip ve Çocukluk Çağı Psikiyatrik Bozuklukları. *Türk J Child Adolesc Ment Health.* 2021;28(2):69-78.
 30. Yenen S, Tuna Ç. Otizm Spektrum Bozukluklarında Melatonin ve Sirkadiyen Ritim *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2020;31(3):201-11.



BÖLÜM 30

YAŞLANMA VE SİRKADİYEN RİTİM

Elif EKER¹

GİRİŞ

Dünya çapında insan nüfusu hızla artıyor. 2010-2050 yılları arasında 65 yaş üstü yetişkinlerin oranının, küresel nüfusun %8'inden %16' sına yani iki katına çıkması beklenmektedir (1). Yaşlanma, sirkadiyen saat de dahil olmak üzere fizyolojimizin ve davranışlarımızın tüm yönlerini etkileyen bir süreçtir. Yaşlanmanın altında yatan bu süreçler henüz net anlaşılmamış olsa da artan kanıtlar, sirkadiyen sistemin yaşlanmayı ve uzun ömürlülüğü önemli şekillerde etkilediğini göstermektedir (2,3). Artan yaşla birlikte sirkadiyen sistem, davranış ritimlerini, sıcaklık regülasyonunu ve hormon salınımını etkileyen önemli değişikliklere uğrar. Bu değişikliklerin birçoğu yaşlanmanın kaçınılmaz bir parçası olsa da, diğerleri yaşla ilişkili patolojik süreçlerin işleyişini temsil etmektedir. Bu kavramlar arasındaki ayrımın daha iyi anlaşılması, bize yaşlanma sürecinde yaşam kalitesini iyileştirmek için önemli fırsatlar yaratabilir.

BIYOLOJİK YAŞLANMA

İnsanlarda, yaşlanma dönemindeki yaşam kalitesi, yaşlılıkla beraber gelişen hastalık durumları ile şekillenmektedir. Bu nedenle, yaşlanmayla ilgili temel biyolojik süreçlerin incelenmesi giderek daha fazla önem kazanmakta. Yaşla ilgili yapılan performans ölçümlerinde, bireyler arasında belirgin farklılıklar gözlemlenmiştir (4). Bu bireysel farklılıklar, bilişsel fonksiyonlardaki iyilik halini de

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye AD, drelefeker@hotmail.com



ölümüne neden olabilir. Hasarlı makromoleküllerin ortadan kaldırılmasından sorumlu çeşitli mekanizmalar da sirkadiyen saatin kontrolü altındadır (45).

SONUÇ

Biyolojik saatin işleyişi, yaşam boyu sağlıklı gelişim ile yakından ilişkilidir. Davranışlarımızda ve fizyolojimizde etkili olan bu ritim yaşlılığa geçerken belirgin bir esneklik gösterir. Sirkadiyen ritmin, insan fizyolojik işlevindeki merkezi önemi göz önüne alındığında, sirkadiyen saatteki yaşa bağlı değişikliklerin nasıl ortaya çıktığına dair daha fazla araştırmanın yapılması, insan sağlığı ve survey için çok daha etkili olacaktır.

İleriye dönük olarak yapılacak çalışmalarda, sirkadiyen sistemdeki bugüne kadar belgelenen değişikliklerin, hangilerinin sağlıklı yaşlanma için dezavantaj olduğunu ve hangilerinin müdahaleye uygun olduğunu çözmek önemli görünmektedir. Sirkadiyen saatin karmaşıklığı göz önüne alındığında, yaşa bağlı her bir değişim modelinin birden fazla değişkenden etkilenmesi olasıdır. Bu nedenle, gelecekteki araştırmalar, bu değişikliklerin nedenlerini araştırırken burada sözü edilen çeşitli faktörlerin etkileşimini de dikkate almalıdır.

KAYNAKLAR

1. National Institute on Aging. *Global Health and Aging*. Report 11-7737. Bethesda, Maryland, USA: NIH, US Departments of Health and Human Services; 2011.
2. Kondratov RV. A role of the circadian system and circadian proteins in aging. *Ageing Res Rev*. 2007;6(1):12–27.
3. Kondratova AA, Kondratov RV. The circadian clock and pathology of the ageing brain. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(5):325–335.
4. Rowe JW, Kahn RL. Successful aging 2.0: conceptual expansions for the 21st century. *J Gerontol B Psychol. Sci. Soc. Sci*. 2015;70: 593–596.
5. Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci*. 2004;5: 87.
6. Cardinali DP, Vigo DE, Olivar N. et al. Therapeutic application of melatonin in mild cognitive impairment. *Am. J. Neurodegener. Dis*. 2012;1: 280–291.
7. Pittendrigh, CS. Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher. *Annu. Rev. Physiol*. 1993;55: 16–54.
8. Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L. et al. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science*. 2000; 289: 2344–2347.
9. Bass J, Lazar MA. Circadian time signatures of fitness and disease. *Science*. 2016;354: 994–999.
10. Monk TH, Buysse DJ, Reynolds CF, et al. Circadian temperature rhythms of older people. *Exp Gerontol*. 1995; 30:455–474.
11. Asai M, Yoshinobu Y, Kaneko S, et al. Circadian profile of Per gene mRNA expression



- in the suprachiasmatic nucleus, paraventricular nucleus, and pineal body of aged rats. *J Neurosci Res*. 2001; 66:1133–1139.
12. Kondratov RV, Kondratova AA, Gorbacheva VY, et al. Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock. *Genes Dev*. 2006; 20:1868–1873.
 13. Dubrovsky YV, Samsa WE, Kondratov RV. Deficiency of circadian protein CLOCK reduces lifespan and increases age-related cataract development in mice. *Aging (Albany NY)*. 2010; 2:936–944.
 14. Kondratova AA, Dubrovsky YV, Antoch MP. Circadian clock proteins control adaptation to novel environment and memory formation. *Aging (Albany NY)*. 2010; 2:285–297.
 15. Horne JA, Ostberg OA. self-assessment question-naire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*. 1976;4(2):97–110.
 16. Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, et al. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev*. 2007;11(6):429–438.
 17. Broms U, Pitkäniemi J, Bäckmand H, et al. Long-term consistency of diurnal-type preferences among men. *Chronobiol Int*. 2014;31(2):182–188.
 18. Hasher L, Goldstein D, May CP. It's about time: circadian rhythms, memory, and aging. In: Izawa C, Ohta N, eds. *Human Learning and Memory: Advances in Theory and Application: The 4th Tsukuba International Conference on Memory*. Mahwah, New Jersey, USA: Lawrence Erlbaum Associates; 2005:199–217.
 19. Schmidt C, Peigneux P, Cajochen C, et al. Adapting test timing to the sleep-wake schedule: effects on diurnal neurobehavioral performance changes in young evening and older morning chronotypes. *Chronobiol Int*. 2012;29(4):482–490.
 20. Schmidt C, Peigneux P, Cajochen C. Age-related changes in sleep and circadian rhythms: impact on cognitive performance and underlying neuroanatomical networks. *Front Neurol*. 2012;3:118.
 21. Duffy JF, Zeitzer JM, Rimmer DW, et al. Peak of circadian melatonin rhythm occurs later within the sleep of older subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282(2):297–303
 22. Van Cauter E, Leproult R, Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA*. 2000;284(7):861–868.
 23. Ohayon MM, Vecchierini MF. Daytime sleepiness and cognitive impairment in the elderly population. *Arch Intern Med*. 2002;162(2):201–208.
 24. Czeisler CA, Dumont M, Duffy JF, et al. Association of sleep- wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker. *Lancet*. 1992;340(8825):933–936.
 25. Arendt J. Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int*. 2006;23(1–2):21–37.
 26. Touitou Y, Fèvre M, Lagoguey M, et al. Age and mental health-related circadian rhythms of plasma levels of melatonin, prolactin, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in man. *J Endocrinol*. 1981;91(3):467–475.
 27. Zeitzer JM, Daniels JE, Duffy JF, et al. Do plasma melatonin concentrations decline with age? *Am J Med*. 1999;107(5):432–436.



28. Kin NM, Nair NP, Schwartz G, et al. Secretion of melatonin in healthy elderly subjects: a longitudinal study. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1019:326–329.
29. Waller KL, Mortensen EL, Avlund K, et al. Melatonin and cortisol profiles in late midlife and their association with age-related changes in cognition. *Nat Sci Sleep.* 2016;8:47–53.
30. Oster H, Damerow S, Kiessling S, et al. The circadian rhythm of glucocorticoids is regulated by a gating mechanism residing in the adrenal cortical clock. *Cell Metab.* 2006;4(2):163–173.
31. Breen DP, Vuono R, Nawarathna U, et al. Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2014;71(5):589–595.
32. Sohail S, Yu L, Bennett DA, et al. Irregular 24-hour activity rhythms and the metabolic syndrome in older adults. *Chronobiol Int.* 2015;32(6):802–813.
33. Deleidi M, Jäggle M, Rubino G. Immune aging, dysmetabolism, and inflammation in neurological diseases. *Front Neurosci.* 2015;9:172.
34. Cai A, Scarbrough K, Hinkle DA, et al. Fetal grafts containing suprachiasmatic nuclei restore the diurnal rhythm of CRH and POMC mRNA in aging rats. *Am J Physiol.* 1997;273(5):1764–1770.
35. Hurd MW, Ralph MR. The significance of circadian organization for longevity in the golden hamster. *J Biol Rhythms.* 1998;13(5):430–436.
36. Swaab DF, Fliers E, Partiman TS. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Res.* 1985;342(1):37–44.
37. Zhou JN, Hofman MA, Swaab DF. VIP neurons in the human SCN in relation to sex, age, and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1995;16(4):571–576.
38. Chee CA, Roozendaal B, Swaab DF, et al. Vasoactive intestinal polypeptide neuron changes in the senile rat suprachiasmatic nucleus. *Neurobiol Aging.* 1988;9(3):307–312.
39. Satinoff E, Li H, Tchong TK, et al. Do the suprachiasmatic nuclei oscillate in old rats as they do in young ones? *Am J Physiol.* 1993;265(5 pt 2):R1216–R1222.
40. Farajnia S, Michel S, Deboer T, et al. Evidence for neuronal desynchrony in the aged suprachiasmatic nucleus clock. *J Neurosci.* 2012;32(17):5891–5899.
41. Wulff K, Gatti S, Wettstein JG, et al. Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci.* 2010; 11:589–599.
42. Naismith SL, Lewis SJ, Rogers NL. Sleep wake changes and cognition in neurodegenerative disease. *Prog Brain Res.* 2011; 190:21–52.
43. Grimm S, Hoehn A, Davies KJ, et al. Protein oxidative modifications in the ageing brain: consequence for the onset of neurodegenerative disease. *Free Radic Res.* 2011; 45:73–88.
44. Kondratov RV, Vykhovanets O, Kondratova AA, et al. Antioxidant N-acetyl-L-cysteine ameliorates symptoms of premature aging associated with the deficiency of the circadian protein BMAL1. *Aging (Albany NY).* 2009; 1:979–987.
45. Kang TH, Sancar A. Circadian regulation of DNA excision repair: implications for chrono- chemotherapy. *Cell Cycle.* 2009; 8:1665–1667.