

SİRKADİYEN RİTİM VE SİRKADİYEN RİTMİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Feyza Kocar^{1,a,*}, Hatice Kübra Elçioğlu^{2,b}



¹Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji ABD, İstanbul, Türkiye

*Sorumlu Yazar:

E-mail: feyzakocarmarmara@gmail.com

(Received 28th March 2022; accepted 08th July 2022)

a:  ORCID 0000-0003-1317-3958, b:  ORCID 0000-0002-3312-3029

ÖZET. Günlük hayatta vücudumuzun etkisi altında kaldığı başlıca ritimler (döngüler) vardır. Bunlar ultradiyen, sirkadiyen, infradiyen ve sirkannual ritimlerdir. Vücudumuzun etkisi altında kaldığı ritimlerden bir yıllık bir döngüyü kapsayan ritme sirkannual ritim denir. Günde birden fazla döngüsü olan ritme ultradiyen ve haftalar ya da aylar süren ritme infradiyen ritim denir. Sirkadiyen ritimlerse yaklaşık olarak bir gün sürer. Hayatımızı bu dört döngü kontrolünde sürdürürüz. Sirkadiyen ritim kişinin hayatını en çok etkileyen döngülerden birisidir. Bu çalışmada sirkadiyen ritmin ne olduğuna, sirkadiyen ritmi etkileyen faktörlere, sirkadiyen ritim ve beslenmenin ilişkisine ve son olarak sirkadiyen ritim ve ilaçların ilişkisine değinilmiştir. Yapılan araştırmalar ışığında, sirkadiyen ritmin insan hayatını nasıl etkilediği, bu ritmin çevresel faktörlerden nasıl etkilendiği ve bu döngüye uygun davranılarak ilaç ve besinlerden nasıl daha çok fayda görebileceğimiz açıklanmıştır. Sirkadiyen döngümüz baz alınarak insanın günlük aktiviteleri düzenlendiğinde diğer bir deyişle zaman planlaması yapıldığında ilaçlardan daha efektif olarak yararlanabileceğimiz anlatılmıştır. Aynı zamanda sirkadiyen ritme bağlı kalarak bazı ilaçların ve besinlerin; zararlı veya toksik etkilerinden sakınabileceğimize yer verilmiştir. İlaçların hangi vakitlerde alınırsa daha etkili olacaklarını veya hangi ilaçların bozulmuş sirkadiyen ritme iyi geleceği sirkadiyen ritim ve ilaç ilişkisiyle açıklanır. Bu çalışmada; psikotrop ilaçlar, antibiyotik ilaçlar, antihipertansif ilaçlar, antifungal ilaçlar, anti epileptik ilaçlar ve anestezi ilaçlarının sirkadiyen ritim ile ilişkisine değinilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sirkadiyen ritim, biyoriyim, kronofarmakoloji, beslenme, ilaç.

CIRCADIAN RHYTHM AND FACTORS AFFECTING CIRCADIAN RHYTHM

ABSTRACT. In daily life, our body is affected by four main rhythms (cycles); ultradian, circadian, infradian, and circannual. The rhythm covers a one-year cycle that our body is under the influence of, is called circannual rhythm. The rhythm that has more than one cycle per day is called ultradian and the rhythm that lasts for weeks or months is called the infradian rhythm. Circadian rhythms last about a day. We lead our lives in these four cycles. Circadian rhythm is one of the cycles that affects the person's life the most. In this study, we discussed the topics; what is the circadian rhythm, the factors affecting the circadian rhythm, the relationship between circadian rhythm and nutrition, and the relationship between circadian rhythm and drugs. In the light of literature search, it has been explained how circadian rhythm affects human life, how this rhythm is affected by environmental factors and how we can benefit more from drugs and foods by acting in accordance with this cycle. It has been concluded that when the daily activities of human beings are organized based on our circadian cycle, in other words, when time planning is made, we can benefit from drugs more effectively. At the same time, it is stated that we can avoid the harmful or toxic effects of some drugs and foods by adhering to the circadian rhythm. The relationship between the circadian rhythm and the drug has been revealed the facts; when to take drugs to make them more effective or which drugs will help for the disrupted circadian rhythm. In this study; The relationship between psychotropic drugs, antibiotics, antihypertensive drugs, antifungal drugs, anti epileptic drugs and anesthetic drugs with circadian rhythm was mentioned.

Keywords: Circadian rhythm, biorhythm, chronobiology, chronopharmacology, nutrition, medicine, drug

GİRİŞ

SİRKADİYEN RİTİM NEDİR?

Sirkadiyen ritim, yaklaşık bir gün süren döngüye verilen isimdir. Sirkadiyen kelimesi Latince kökenlidir. Circa (=yaklaşık) ve dies (=gün) kelimelerinin birleşiminden oluşmaktadır [1, 2].

Biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal ritimlerin 24 saatlik zaman dilimi içerisinde tekrar etmesi, sirkadiyen ritim terimi ile ifade edilir. Memelilerin 24 saat içerisindeki neredeyse tüm davranışsal ve fizyolojik değişimlerini kapsayan sirkadiyen ritim; uyku ve uyanıklık döngüsünü, açlık ve tokluğu, ısı regülasyonlarını, pekçok genin ekspresyonlarını; endokrin, gastrointestinal, immün sistem, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem ile metabolik sistemlerin de dâhil olduğu birçok mühim fizyolojik olayın düzenlenmesinde görev alır [3]. Sirkadiyen ritim, biyolojik saat olarak da isimlendirilir ve 24 saatlik bir zaman dilimi üzerinde gözlemlenen değişikliklerle karakterizedir. Bu saat, organizmanın çevreye uyumuna da yardım eder. Kişinin duyu dünyasını düzenler ve uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinden sorumludur. Beyin dahil tüm organların kendilerine ait sirkadiyen ritimleri vardır.

Sirkadiyen ritimlerden en önemli olanı, beynimizin ön hipotalamusunda konumlanan suprakiazmatik çekirdeğin (SCN/SKN) kontrolündeki sirkadiyen ritimidir. Retinaya ışık geldiğinde “retinohipotalamik yol” denilen bir sinir demeti üzerinden SCN aktivasyonu görülür [1]. Ayrıca, retinadan SCN’ye giden dolaylı bir yolak da bulunur. Bu yolak, optik sinirlere ulaşan görme uyarılarının genikulat çekirdek olarak adlandırılan bölgelerdeki nöron ağları tarafından SCN’ye yönlendirilmesi ile oluşur. SCN, bu yollarla retinadaki ışık durumundan haberdar edilir ve beyinin diğer bölgelerini uyarır. Bu şekilde canlının vücut ritimlerinin düzenlenmesi sağlanır.

Suprakiazmatik Nukleus (SCN/SKN)

Sirkadiyen ritimlerin ana kontrol merkezi SCN/SKN’dir. Suprakiazmatik çekirdek olarak da adlandırılır. Vücudun ısı ritmini, uyku-uyanıklık döngüsünü ve vücutta bazı hormonların (kortizol, melatonin ve büyüme hormonu) salgılanmasını SCN kontrol etmektedir. Ön hipotalamusta konumlanmıştır. Herhangi bir hasarında sirkadiyen ritimde bozulmalar görülür. Optik kiyazma üzerinde bulunması sebebiyle ışıktan etkilenir.

Zeitgeber; Sirkadiyen ritmi sıfırlayan herhangi bir uyarıcı olarak adlandırılır. (Biyoritmik etkileyen dış etken/ saat verici) [4]. Zeitgeberlere örnek olarak: ışık, egzersiz, beslenme, sıcaklık, iş, sosyal tercihler verilebilir. Bunlar SCN’ye etki ederler ve döngüyü değiştirebilirler.

SİRKADİYEN RİTİMİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Uyku

İnsandaki en temel ve belirleyici sirkadiyen ritmin, uyku-uyanıklık döngüsü olduğu yapılan araştırmalarla ortaya konmuştur. Hipotalamustaki SCN, uyku ve uyanıklık siklusunda bulunan sirkadiyen ritmi düzenlemektedir. SCN içerisindeki melatonin reseptörleri, sirkadiyen ritmin kontrolündeki melatonin hormonlarının ne derece önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Uykunun kalitesini belirleyen faktörlerin en önemlilerinden biri pineal bezden (epifiz bezi) salınan melatonin hormonudur. Melatonin hormonu karanlıkta salgılanmadığından ışıklı ortamdaki uyku verimli olmayacaktır. Işıklı ortamda uyunduğunda yeterince dinlenme sağlanamayacağından biyolojik ritim bozulur. Çünkü aydınlıkta kortizol salgınır. Kortizol melatoninin tersine stres hormonudur ve vücudu uyanık tutmaya çalışır.

Melatonin-kortizol sirkadiyen ritmi bozan nedenlerden biri jet-lag olayıdır. Uzun uçak yolculukları sonucunda oluşan sirkadiyen ritim bozukluklarına jet-lag uyku fazı bozukluğu neden olmaktadır. Kişi uzak mesafeye kısa zamanda vardığında iç dengesi dış çevreye hemen ayak uyduramayacaktır. Gittiđi yerde de geldiği yerdeki iç dengesini korumaya çalışan vücut, birtakım rahatsızlıklarla karşılaşacaktır. Sirkadiyen ritmin bozulmasına dayalı gastrointestinal problemler, dikkat bozukluğu, gündüz uyku ve yorgunluk hali, gece ise uyku sorunları ve duygudurum bozukluğu görülür. Gençler yaşlılara nazaran daha çok etkilenirler. Doğuya yapılan yolculuklar batıya yapılanlara göre çok daha zorlayıcıdır ve alışması zordur. Çünkü endojen (içsel) sirkadiyen ritim 24 saatin biraz daha üstünde sürer ve bu nedenle uyku fazının geciktirilmesine, erkene çekilmesinden çok daha kolay adapte olunur. Doğuya yapılan yolculuklarda varış zaman dilimine göre kişinin endojen ritminde faz gecikmesi meydana geldiğinden yolculuk yapan kişinin güncel koşullara kolay uyum sağlayabilmesi için uyku fazının erkene kaydırılması gerekmektedir [2]. Jet-lag tipi uyku fazı bozukluğundan korunmak amacıyla melatonin verilmesi, hipnotik uygulanması veya endojen ritmin varış saat dilimine hazırlanması için birtakım uygulamalar yapılır. Bunlar: doğu yönlü seyahatlerin öncesinde sabah saatlerinde ışıklı ortamda bırakma, akşam saatlerinde ışığa maruziyetten kaçınılmasıdır. Böylece seyahat öncesinde endojen faz erkene kaydırılarak yolculuk sonrasında oluşacak faz gecikmesi önlenmeye çalışılır. Yolculuk sonrasındaki ilk 2-3 gün boyunca sabah erken saatlerde ışığa maruz kalmaktan kaçınma, öğleden sonrası aydınlık ortamda bulunma tavsiye edilir. Batı yönlü yolculuklarda, seyahat öncesinden uyku saatlerinin geciktirilmesi ile endojen ritmin varış yerindeki saat dilimine hazırlanması mümkün olabilir. İlave olarak seyahatten sonra, kişinin, gidilen yerdeki uyuma vaktine kadar uyumaması sağlanmalıdır [2].

İlaçların pekçoğunun uyku kalitesi üzerine etkileri varken uyku için önerilen ilaçların da yararlarının yanında önemli ölçülerde yan etkileri görülmektedir. Sedatif ilaçlar, hipnotik ilaçlar, antidepresan ve amfetamin ilaçlar REM uykusunu (uykunun beyni dinlendiren evresi) negatif etkilerler. Gün içindeki aktiviteler esnasında aşırı uyuşukluk haliyle birlikte önemli bir enerji kaybı yaşanmasına neden olurlar. Diüretikler (idrara söktürücüler), digoksin ile beta blokerler, gece boyunca sık sık idrara çıkmaya neden olduklarından uyku sürekli bölünür ve dolayısıyla uykunun kalitesi de etkilenir [3].

Düzenimizin dışında gerçekleşen uykular sirkadiyen ritmi bozmaktadır. Fakat ülkelerin uzun zamandır yaptığı gelenekleşmiş faaliyetlerin, sirkadiyen ritmi negatif etkilemediği araştırmalarca kanıtlanmıştır. (Örneğin: siesta)

Sirkadiyen Ritim ve Beslenme

Beslenmenin yeterli, düzenli ve dengeli yapılması sirkadiyen ritim açısından önemlidir [5]. Açlık sirkadiyen ritmi etkileyen önemli bir etmendir. Besinlerin az alımı ile kişinin biyoritmi bozulabilir ve bu nedenle kişinin psikolojisi negatif yönde etkilenebilir. Bunun sonucunda kişide davranış bozuklukları görülebilir. Mesela bazı aminoasitlerin eksikliğinde saldırgan davranışlar görülür. Çünkü triptofan serotoninin öncüsüdür. Serotonin ise mutluluk ile bağdaştırılan önemli bir nörotransmitterdir. Serotonin vücutta yoksa veya az salgılanırsa mutluluk azalır. Serotonin hormonu melatonin hormonunun öncül hormonu olduğundan serotoninin vücutta azlığı veya yokluğu sirkadiyen ritmi olumsuz etkilemektedir.

Esansiyel yağ asitlerinin eksikliğinde de saldırgan tavırlara ek olarak dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu görülür. Omega-3 takviyesi ile agresiflikte azalma görülür. Düşük kolesterol düzeyinden, serotonin fonksiyonunun etkilendiği ileri sürülmektedir. Yapılan bir deneyde düşük kolesterolü diyet programlarına tabi tutulan maymunların, yüksek kolesterol diyeti ile beslenenlere kıyasla beyin omurilik sıvısında serotonin düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur [5]. Sirkadiyen ritmimize uymayan beslenme, hastalıklara (obezite, diyabet, insülin direnci, kalp hastalıkları, kanser vb.) yol açabilmektedir [6].

Beslenme, sirkadiyen ritme tabidir. Genel tabloya bakıldığında ritmik giden bütün bir vücut düzeni, aslında kendi ritmi olan parçalardan oluşmaktadır. Örneğin karaciğerin, pankreasın, böbreğin, beynin, yağ dokunun kendine özgü ritmi vardır. Hepsi belli düzende çalışarak işbirliği içinde organizmanın ritmini oluşturur [7].

Beynin SCN ritminden bağımsız olarak dokusuna özgü kendi sirkadiyen ritmi bulunmaktadır. Periferal dokular, glukoz talebine akut şekilde yanıt vermektedirler. Beyin ise glukoz talebini önceden algıladığından gerek insülin gerekse glukoz salgılamak için periferal doku ile iletişime geçmektedir. İnsanlarda insülin salınımı, vücudun gelecek olan glukoz metabolizmasını algıladığından sabahın erken saatlerinde en yüksek seviyeye çıkmaktadır. Böylece merkezi saat, kişilerin plazma glukoz konsantrasyonunu artırır ve dokuları, glukoz talebine karşı daha hassas hâle getirir. Bu iki farklı mekanizmayla, gelmekte olan aktivite dönemine vücudu hazırlar [7].

Kendine özgü zamanlayıcıları bulunan karaciğer; glukoz ve lipit metabolizmasında yer alır. Karaciğer genleri %80 oranında besin alımı yanıtı ile ritmik faaliyet gösterir. Memelilerde beslenmenin en yüksek olduğu zamanlarda, karaciğer, lipolitik enzimlerin regülasyonunu artırmak suretiyle metabolik ihtiyaca cevap verirken, açlık döneminde bu regülasyonu baskılayarak ritmi korur [7].

Yağ dokusu; hepatic saate ek olarak kendi ritmini oluşturacak ve sürdüreceği genlere sahiptir. Metabolik homeostaz ile yağ doku ilişkisi içerisindedir. Adipositlerden

sentezlenen ve merkezî iki hormon olan leptin ve adiponektin hormonları bir sirkadiyen ritim modelidir. Adiponektin; antiinflamatuvar ve antiaterojenik özellik gösterir. Metabolizma ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde yer aldığı için adiponektinin sirkadiyen salımı gerekir. Azalmış adiponektin, insülin direnciyle alakalı hastalığı olan kişilerde görülür. Leptin seviyesi ise artmış vücut yağlanmasıyla ilişkilidir. Leptin ve adiponektin salımları günün zıt vakitlerinde olmaktadır. Leptin; gecenin geç saatleriyle sabahın erken saatlerinde en yüksek seviyede salınan bir ritimle seyrederek [7].

Böbrekler; mineral ve elektrolit bileşimi dengesini korurken ve vücut sıvı hacmi kontrolü yaparken kendine özgü bir ritim gösterir. Adrenal bez; mineralokortikoid ve glukokortikoidleri sentezleyerek karaciğerde glukokortikoidlere cevap veren gen ekspresyonuna katılır. Adrenal transkriptomun yaklaşık %5'i sirkadiyen saat kontrolündedir ve bu genlerin aldosteron salımına da katkı sağladığından kan basıncı dengesinde rol aldığı ifade edilmektedir [7].

Kendine ait ritmi olan bir diğer doku da pankreasır. Pankreatik adacık hücre saatleri üzerindeki çalışmalar, bu hücrelerin, insülin üretimi ve kan glukoz dengesi üzerindeki yerinin büyük olduğunu göstermektedir. Bu ritmin bozulması; azalmış glukoz toleransı, insülin sekresyonunun sekteye uğraması ve adacık hücrelerinin proliferasyonunun ve büyüklüğünün bozulması ile sonuçlanmaktadır [7].

Sirkadiyen Ritim ve Işık

Sinir sistemi ve endokrin sistemin ışıkla etkileşime girmesiyle canlının biyolojik ritmi etkilenmektedir. Işık; melatonin ve kortizol hormonlarının salgılarını etkilemektedir. Farklı iklimlerde yaşayan ve günde güneş/ışığı görme saatleri farklı olan insanların sirkadiyen ritimleri de farklı olabilir. Bazı coğrafyalarda yaşayan insanların ışıktan faydalanma imkânları kısıtlı olduğundan bu insanların sirkadiyen ritminde bozukluk oluşur ve buna bağlı olarak kişide rahatsızlıklar görülür. Örneğin: SAD (Seasonal Affective Disorder) endokrin ve sinir sistemindeki bu değişimle ilişkili olarak meydana gelen bir rahatsızlıktır. SAD, iklimsel etmenlere bağlı olarak, yeteri kadar gün/güneş ışığı göremeyen kişilerin hormonal sistemlerindeki düzensizlikle ilgili bir semptom olmasıyla birlikte bilhassa kuzeydeki ülkelerde görülmektedir. Bu rahatsızlığın tedavisi için hastalara, değişen periodlarla ve yüksek aydınlık seviyelerinde ışık terapisi uygulanır [8]. Loş ışıkta, endojen sirkadiyen faz gecikmesi görülebilir [2].

Sirkadiyen Ritim ve Yaş

Yaş ile sirkadiyen ritmi birbirine bağlayan köprü, uyku faktörüdür. İnsanlar yaşlandıkça uyku kalitesi düşmeye başlar ve gündüz uyuklamaları görülür. Yaşlanmayla birlikte ortaya çıkmaya başlayan merkezî sinir sistemi değişiklikleri de uykunun kalitesinde etkili olmaktadır. Yaşlanma sebebiyle başlayan bazı duyu bozuklukları, idrar tutma zorluğu, solunum sistemindeki bozukluklar, bazı kronik hastalıkların başlaması gibi nedenler de uykunun kalitesini bozan etkenlerdendir [3]. Sirkadiyen uyku-uyanıklık ritim bozukluğu; yaşla ilişkili nörodejenaratif hastalıklardan olan alzheimer ve parkinson hastalığına yakalanma riskini arttırdığı bilinmektedir. Bunun sebebi, yaşla birlikte SCN'den periferal saatlere giden sinyallerin bozulması sonucu ortaya çıkan, merkezî ve periferal saatler arasındaki senkron durumun bozulmasıdır [9]. Yaşın artması ile

melatonin hormonu salgısı da azalmakta ve düzensizleşmektedir. Böylece vücut daha zor rahatlar ve uykuya geçiş zorlaşır.

Sirkadiyen Ritim ve Cinsiyet

Cinsiyet faktörü de sirkadiyen ritmi, uyku faktörü üzerinden etkiler. Yapılan çalışmalara göre, kadınların erkeklere kıyasla daha fazla oranda uyku problemi yaşadıkları tespit edilmiştir. Stres seviyesi de cinsiyetler arasında farklı olabileceğinden uyku kalitesini değiştirir[3].

Sirkadiyen Ritim ve Melatonin

Melatonin; vücudun en küçük endokrin bezi olan pineal bezden salgılanır [10]. Melatonin salgısı sirkadiyen ritim gösterir. Işığa duyarlılık gösteren melatonin salımı, geceleri gündüze kıyasla 7–10 kat daha fazladır. Bu sebeple gece ölen kişilerde melatonin düzeyinin yüksek çıktığı gözlenmiştir [11].

Plazma melatonin konsantrasyonu gece saat 02.00 ile 04.00 arasında pik değerlerine ulaşmaktadır. Erişkinde sekresyon genelde saat 21.00–22.00 arası başlamakta, saat 07.00–09.00 arası sona ermektedir. Pik düzeye ulaşma zamanı bu sürelerden 1–2 saat ve sabah düşüşü ise 3–4 saat geç olmaktadır [11].

Melatoninin salgılanması mevsimsel farklılıklar da gösterir. Yazın daha geç salınım olurken kışın salınım daha erken başlamaktadır. Uzun süreli melatonin sekresyonunun kısa günlerde, kısa süreli melatonin sekresyonunun uzun günlerde görüldüğü saptanmıştır [11].

Aydınlık-karanlık, gece-gündüz ritimleri; melatonin sentezi ve salımı konusunda aktif rol oynamaktadır [10]. Işık; melatonin sentezi ve salımını akut olarak baskılayabilmektedir. Gece boyunca gözlerin yapay ışığa maruziyetinin melatoninin nokturnal sentez ve salınımında hızlı bir düşüşe sebep olduğu görülmektedir [10].

Serum melatonin düzeyi yaşlara göre farklılık göstermektedir. Yenidoğanlarda melatonin seviyesi düşük olmakla birlikte anne sütünden melatonin geçişi saptanmıştır ve anne sütü alan bebeklerin almayanlara göre sirkadiyen organizasyonlarının daha iyi geliştiği görülmüştür. Melatonin düzeyi üç aydan sonra ritmik özelliğini kazanır. En fazla melatonin seviyesinin üç ile beşinci yaşlar arasında olduğu saptanmıştır [10].

Melatonin hormonu, hormon olmasının yanında bazı diğer hormonlar gibi eksikliğinde yerine koyma tedavisinde (replasman tedavisi) kullanılan, sirkadiyen ritmimizi düzenleyen bir ilaçtır. Faz gecikmeleri veya uyku problemlerinde de kullanılır. Işığa maruziyet ve melatonin uygulama saatine göre endojen ritimde fazın gecikmesi veyahut erkene kayması sağlanabilmektedir. Akşam saatlerinde melatonin uygulanması fazı erkene kaydırırken sabah saatlerinde uygulanması fazın gecikmesine sebep olmaktadır. Bunun tam zıttı durumdaki ışığa maruziyet için de bu tez geçerlidir. Uygun saatlerde melatonin uygulanması ile sirkadiyen ritim bozukluklarındaki faz değişikliklerinin regüle

edilmesi sağlanabilir [2]. Uygun dozaj formunda ayarlanmış tedavilerle alınan melatoninin hem doğuya hem batıya yapılan yolculuklarda jet-lag olayını %50 oranında azalttığı araştırmalarla sabittir [11]. Melatonin aynı zamanda insanların uykuya geçiş evresinin kolaylaşması, hızlanması ve onların uyku halinde kalabilmeleri için de alınmaktadır. Melatonin doğrudan besinlerle alınmaz ama bazı besinler melatonin salgısını artırıcı etki yapabilir.

Melatonin; antioksidan ve antikanser etkilidir. Kronobiyoloji, uyku, kan basıncı ve üreme fonksiyonlarını düzenler. İmmün destekleyici olarak da kullanılmaktadır. Şimdiye kadar bilinen en güçlü antioksidanın melatonin olduğu araştırmalarda mevcuttur. Melatonine 'gençlik aşısı' demek de bu sebeptendir. Melatoninin bir başka avantajı, diğer antioksidanların tersine çok yüksek dozlarda (300 mg/gün) ve uzun süre zarfındaki kullanımında (5 yıla kadar) bile toksik bir etki oluşturmamasıdır [11].

Melatonin, antikanser özellik göstermesi nedeniyle kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde melatoninin konu olduğu kanser çalışmalarının büyük bir kısmı ise meme kanseri modellerinde yapılmaktadır. Bu çalışmalarda, melatoninin gece uygulanmasının kanserde daha başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür [11]. Bu da insan sirkadiyen ritmine göre melatonin üretim ve salımının gece vakitlerinde olması ve bu sebeple melatoninin antikanser özelliğini göstermesi için verilmesinin de en uygun vaktinin gece vakitleri olduğunu gösterir [11].

Melatonin etkilerini, hedef dokularda bulunan özgül reseptörüne bağlanarak gösterir. Melatonin reseptörleri 3 tiptedir. Bunlar MT1, MT2 ve MT3'tür. Vücutta melatonin reseptörleri; retina, beyin, hipofiz başta olmak üzere dalak, eritrosit, lökosit, tiroid bezi, timus, plasenta, endometrium ve gastrointestinal sistem gibi periferik dokuların çoğunda da bulunmaktadır. Melatonin sirkadiyen ve reproduktif etkilerin MT1 reseptörü üzerinden gerçekleştirir. MT2 reseptörünse beyinde ve retinada dopaminerjik fonksiyonlar ile ilişik içinde olduğu düşünülür [10]. MT1 ve MT2 reseptörlerinin sirkadiyen ritim üzerine etkilerinin daha fazla olduğu araştırmalarda bulunmuştur.

Sirkadiyen Ritim ve Vardiyalı Çalışmak

Vardiyalı çalışma ya da çok ekipli çalışma; periyodik olarak her ekibin vardiya olarak tanımlanan belli bir süre boyunca çalışması ve sürenin bittiğinde diğer ekibin işi devralması prensibine dayanır. Melatonin, yukarıda da belirtildiği gibi geceleri salgılandığından sentezleneceği zamana vardiyası denk gelen çalışanın vücudunun sirkadiyen ritmi bozulmuş olur [12].

Vardiyalı çalışanların en büyük sıkıntısı uyku vakitleri ile çalışma vakitlerinin denk gelmesidir. Gece uykusunu alamamış ve biyoritmi bozulmuş kişi, uykusuzluğun getirdiği dikkatsizlik ile iş verimini düşürmüş olur [13]. Vardiyalı çalışmanın neden olduğu uykuyarıklık bozukluğu kendini, çalışma saatleri ile alakalı insomnia veya aşırı uyku hali şeklinde göstermektedir [12].

SİRKADİYEN RİTİM VE İLAÇ

Vücudumuzun etkisi altında olduğu ritimler ve ilaç konusu ele alındığında bazı terimlerle karşılaşılır [14]. Bunlardan bazıları aşağıdaki gibidir.

Kronofarmakoloji; ilaçların etkileri göz önüne alınarak vücudun biyorytmeleri ile etkileşecekleri zamanlarda verilmesi yani biyolojik zamanlamanın ilaç etkileri ile ilişkisini inceleyen kronobiyojoloji dalıdır. İstenen etkinin en yüksek düzeye çıkması ve istenmeyen etkinin azaltılmasında önemli bir yöntemdir [15].

Kronoterapi; ilaçların, kişinin doğal sirkadiyen ritmine uyum sağlayacak şekilde verilmesidir. Kronofarmakolojinin terapiye uygulanmış haline kronoterapi denir. Sirkadiyen ritim açısından ilaçların en uygun veriliş vaktini belirleyerek ilacın hem etkinliğini hem de toleransı artırmak için kronopatolojik, kronofarmakolojik ve kronotoksikolojik bilgiler birleştirilir [15].

Kronotoksikoloji; kişinin, bir ilaçla birlikte gelişen yan etkisinin ritmini veya zehirler, kirleticiler ve ilaç aşırı dozları gibi etkenlere karşı intoleransındaki sirkadiyen ritimlerini araştırır [15].

Kronoterapötikler; biyolojik ritimle belirlenen ihtiyaçları karşılamak için doğru konsantrasyonda, doğru hedef dokulara, doğru zamanda; hastalık mekanizmasını, semptom yoğunluğunu ve/veya hasta toleransını yani istenen etkileri optimize etmek ve yan etkileri en aza indirerek hastayı korumak için verilir [14].

Bu çalışmada sirkadiyen ritim ve ilaç başlığı altında beş tip ilaç ve sirkadiyen ritim ilişkisi grubu incelenecektir. Bu ilaç türleri: psikotrop ilaçlar, anestezipler, antifungal etki gösteren ilaçlar, antibiyotik ilaçlar, antihipertansif etki gösteren ilaçlardır.

Psikotrop İlaçlar ve Sirkadiyen Ritim İlişkisi

Kronofarmakoloji; ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerindeki zamana bağlı ritmik değişimleri inceleyen bilim dalıdır [16]. Kronofarmakolojinin bir alt başlığı da kronobiyotiktir. Kronobiyotik olarak adlandırılan ilaç grubu; içsel biyorytmün zamanlamasını ayarlayan veya düzenleyen, sorun çıkmasını engelleyen maddelerdir [17]. Bu ilaçlar kronobiyojolojiyi destekler. Depresyon, bipolar bozukluk gibi psikolojik rahatsızlıklarda biyolojik ritmimizin bozulmasına bağlı olarak bazı ilaçlar kullanılmaktadır. Bunlara da psikotrop ilaç denmektedir. Psikotrop ilaçlar etkilerini merkezî sinir sistemi üzerinden göstermektedir. Mental bozuklukların tedavisinde kullanılırlar ve antidepresanlar, antipsikotikler, anksiyolitikler, duygudurum düzenleyicileri, sedatif-hipnotikler gibi ilaç gruplarını kapsarlar [17].

Psikotrop ilaçlar; SCN'nin düzenlenmesi, sirkadiyen periyot uzunluğunun değiştirilmesi, uyku-uyanıklık döngüsü ile biyorytm (vücut ısısı, hormonlar) arasındaki döngünün düzenlenmesi gibi yolaklarla etki edebilir. Sirkadiyen ritim ile psikofarmakolojik tedaviler arasındaki ilişkilere ait bilgiler, duygudurum düzenleyici olarak etki eden lityum ve valproatın, sirkadiyen ritmi etkilediğinin ortaya çıkarılmasıyla artmıştır. Lityum bu etkiyi SCN nöronal aktivitesine etki gösteren GSK3β enzimini (Glikojen sentaz kinaz-3 beta) inhibe ederek göstermektedir. Böylece lityumun tedavi

ediciliği de ortaya çıkmıştır. İmipramin etkisi de lityumla benzerdir. Uyku–uyanıklık döngüsü ve biyolojik değişkenler arası dengenin sağlanmasında etki gösterir [18]. Lityum, antidepresan olarak kullanılabilir. Bipolar hastalarda, duygudurum dengeleyicisi olarak yaygın bir şekilde kullanılır ve özellikle manik ataklardan koruyucu etkisinin yüksek olduğu bilinir. Çalışmalara göre lityum uyku yapısında, gece uykusunda iyileşme sağlayarak ve gün içinde uykululuk halini arttırarak değişikliklere yol açmaktadır. Dolayısıyla sirkadiyen ritim etkilenmektedir. İki hafta süre ile lityum alan sağlıklı bireylerde yapılan incelemede şöyle bir sonuçla karşılaşmıştır: kişilerde, toplam uyku süresi değişmiştir. Bununla birlikte REM uykusu azalmış ve REM latansı artmıştır. Depresif hastalarda ise lityum kullanımının evre 3 ve evre 4 uykusunu arttırdığı, REM uykusunu azalttığı ve REM latansını arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu değişimler, plazmadaki lityum düzeyi ile orantılı seyretmiştir. Bir başka çalışmaya göre ise lityum tedavisi uyku uyanıklık döngüsünde gecikmeye neden olmuştur [19]. Uyku, sirkadiyen ritmi etkileyen ana etmenlerden olduğundan uyku-uyanıklık döngüsü gecikmesi, sirkadiyen ritimde bozulmaları peşinde getirebilir.

Fluoksetin, SCN nöronlarının aktivasyonunda faz ilerlemesi sağlayarak depresyon nedeni ile bozulmuş sirkadiyen ritmi düzene sokmaya yardım eder [18].

SSRI olarak adlandırılan selektif serotonin geri alım inhibitörleri genelde sirkadiyen ritme etkisini SCN üzerine etki ederek gösterir. SSRI'ların antidepresan etki yaptığı görülmüştür. Bunu REM latansını uzatarak ve toplam REM süresini baskılayarak yapar. Depresyonda faz ilerlemesi hipotezi baz alındığında antidepresanların sirkadiyen ritimde değişikliklere sebep olacak etkisinin SCN üzerine doğrudan farmakolojik etki yoluyla olduğu söylenir. Melatonerjik reseptörler üzerinden tesir eden ilaçlar teorik olarak incelendiğinde sirkadiyen ritme de etki göstermesi beklenir. Agomelatin bir melatonin agonistidir ve major depresyonda SSRI'lar ve venlafaksin'e eşdeğer etki gösterdiği ve uyku bozukluklarının eşlik ettiği depresyon tedavisinde daha etkili olduğu bildirilmiştir. Bu ilacın, iki saat kadar kısılıktaki yarı ömrü ile yatmadan hemen önce alınması önerilir. Tedavi edici etkisini; kortizol ve diğer hormonların sirkadiyen ritmini, vücut sıcaklığı ile senkronize ederek gösterir [18].

Preklinik çalışmalar, agomelatinin bozulmuş sirkadiyen ritimleri yeniden düzenlediği ve depresyon benzeri davranışı azalttığını gösterir. Agomelatinin pineal bezleri alınmış sıçanlarda sirkadiyen ritmi düzenlediği gösterilmiştir. Bu ilacın preklinik çalışmalarda melatoninin etkisini taklit ettiği, örnek olarak sıçan modellerinde sirkadiyen ritmi düzenlediği gösterilmiştir. Bunu uykuyu başlatarak, bozulmuş sirkadiyen ritmi ve uyku-uyanıklık döngüsünü düzelterek gerçekleştirir. Bununla beraber, hayvan çalışmaları gösterir ki agomelatin, nukleus akumbens ve striatumdaki dopamin seviyelerini etkilemeden frontal kortekste ekstrasellüler dopamin ve noradrenalin arttırmaktadır. Bu özellik nedeniyle diğer antidepresanlardan farklılık gösterir. Bu farklı etki, ekstrasellüler serotonininde değişme ile ilişkili değildir. Bu özellikler agomelatinin etki mekanizmasının depresif belirtiler gösteren hastalarda serotonin salınımını etkilemeden düzelterek gösterir. Fakat ilacın anksiyolitik etkilere katkıda bulunmadığı düşünülmektedir. Klasik ve anksiyeteli depresyon modellerinde ve sirkadiyen ritim aksaklıklarında etkililiği kanıtlanmıştır. Özet olarak agomelatinin MT1/MT2 (melatonin 1/ melatonin 2) reseptör agonisti ve 5-HT_{2c} reseptör antagonisti olarak etki etmekte olan majör depresyon tedavisinde kullanılmaya başlanmış yeni bir antidepresan olduğu görülmektedir ki bu iki

reseptörün SCN'de sirkadiyen ritmi ve duygudurumu düzenlemede önemli görevleri olduğu yukarıda da belirtilmiştir [20].

Sirkadiyen ritim ve antidepresan ilaçlar konusundaki bir diğer ilaç da Bupropion'dur. Bu etkiyi REM gecikmesini azaltarak, verimini arttırarak ve toplam yüzdesini yükselterek yapar. Bupropion majör depresif bozukluğu tedavi eden bir antidepresandır ve sigarayı bırakmayı da desteklemektedir.

Venlafaksin ve duloksetin kullanılan başka antidepresanlardır. Düşük dozlarda uykuyu düzenledikleri için sirkadiyen ritmi düzene sokarlar [16].

Ramelteon ise seçici bir MT1 ve MT2 reseptör agonistidir. Uykuyu destekler [16].

Trazodon'un zayıf 5-HT geri alım inhibitörü olması nedeniyle REM baskılayıcı etkisi yoktur. Antidepresan dozu üç kat daha fazla olmasına rağmen hipnotik doz aralığı 50-200 mg'dır [16].

Mirtazapin, SSRI'larla zıt etkiler oluşturmuştur. SSRI'lar 5-HT_{2A} stimülasyonu ile davranışsal aktivasyon, anksiyete, uyku bozukluklarına neden olabilirken mirtazapin bu mekanizmalar üzerinde ters etki gösterir. Benzer şekilde mirtazapin, SSRI'lar gibi 5-HT_{2C} stimülasyonu yoluyla sinirliliğe veya iştah kaybına neden olmaz. Antihistaminik ajanlara benzer şekilde mirtazapinin uyku arttırıcı etkisi hızlıdır ve gündüz sedasyonuna neden olabilmektedir. Histaminergic blokaj, uykunun hızlı başlamasına yardımcı olsa da devamlılık üzerindeki etkilerinin 5HT₂ ve 5HT₃ bloke edici etkilerinden kaynaklandığı varsayılmaktadır [16].

Karbamazepin'in, araştırmalara göre REM'i azalttığı gösterilmiştir. Kullanımında uyku ritminde düzelmeler görülür. Başka araştırmalar uyku etkinliğinin arttığını, uyanışların azaldığını ve uyku gecikmesinin azaldığını bildirmiştir. Buna rağmen bu antidepresanın uyku düzeninde etkisinin olmadığını savunan araştırmalar da vardır [16].

Melatonin ve melatonin agonistleri de antidepresan türünde ilaçlardır. SCN yoluyla sirkadiyen ritim regülasyonu; düzenli olarak melatonin salgılanmasına ve SCN'de de sağlıklı melatonin reseptörlerinin varlığına bağlıdır. DLMO denen loş ışıkta melatonin salgısı başlangıcı, uyku başlangıcından 1-2 saat önce ortaya çıkar. Depresif hastalarda DLMO genellikle gecikir. Bu nedenle bu hastaların melatonin seviyeleri düşer [16]. Melatonin ve melatonin agonistleri ise bu seviyeyi yükseltmekte kullanılır. Doktorlar; jet-lag yaşayan, gece mesaisi yapacak olan ve uyku bozukluğu olan kişilere melatonin hormonu içeren ilaçlar verebilmektedir.

Antiepileptik etki gösteren ilaçlar duygudurum dengeleyici olarak kullanılır. Etkilerini, bozulan nöronal uyarılmayı düzenleyerek gösterirler. Bunu iyon kanalları, reseptörler ve hücre içi uyarım ara yolları aracılığıyla yaparlar. Bu ilaçlar uyku üzerindeki etkileri yönüyle kendi aralarında farklılıklar arz ederler. Antiepileptiklerin en yaygın yan etkisi sedasyon oluşturabilmeleridir. Antiepileptik ilaçların uyku yapısı üzerinde nasıl ve ne etki gösterdikleri net olarak bilinmemekle birlikte, tek bir antiepileptik ilaç alan epilepsi hastalarının kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada

ulaşıl原因lara bakıldığında: valproik asit kullanan olgularda, uykunun NREM evresinin uzadığı, karbamazepin ve lamotrijinin uyku yapısı üzerinde değişikliğe neden olmadığı görülmüştür. Başka bir çalışma karbamazepinin uyku sürekliliğini iyileştirdiğini ve REM yoğunluğunu azalttığını ispat etmiştir. Aynı zamanda karbamazepinin gün içi uyuşukluğu arttırdığı bilinmektedir. Antiepileptik ilaçlar uykuya geçme süresini kısaltmakta ve uykuda geçen toplam süreyi uzatmaktadır [19]. Uyku süresinin uzaması ile sirkadiyen ritim gecikir ve bu gecikme vücutta sorunları ardında getirebilir. Nitekim gün içinde vücuttaki halsizlik ve uykululuk hali kişiyi gün içi aktivitelerden mahrum bırakacak ve vücut saati de bozulmalara açık hale gelebilecektir.

Anestezikler ve Sirkadiyen Ritim İlişkisi

Anestezinin ve cerrahi uygulamaların, ağrının, ilaçların ve uyku bozukluklarının melatonin salınımını ve endokrin fonksiyonları etkilediği araştırmalarda mevcuttur. Plazmadaki melatonin konsantrasyonunun, genel anestezi ve cerrahi altındaki ilk saatlerde değişmeden kaldığı daha sonrasında ise azaldığı gösterilmiştir. Melatonin düzeyini; benzodiyazepinler, kortikosteroidler, Ca²⁺ kanal blokerleri, lokal anestezikler, beta blokerler, non-steroid antiinflatuvar ilaçlar, klonidin, sodyum valproat azaltmaktadır. Opioidler ise artırır [21].

Barbitüratlar katı genel anesteziktir ve intravenöz uygulanır. Ratlarda yapılan bir araştırmada ortalama anestezi altındaki sürenin saat 09.00'da 53 dakikadan, saat 19.00'da aynı dozla 90 dakikaya kadar değiştiği ve pentobarbitalin etkinliğinin saat 17.00-20.00 arasında maksimum olduğu görülmüştür. Gönüllülere oral heksobarbital uygulamasında akşamları sabaha nazaran daha etkili olduğu bulunmuştur [22].

Halojenli ajanlar da anestezik etkili kullanılan bileşiklerdir. Halotan, halojenli ajanlardandır. Sıçanlarda halotanın MAK'ı (Minimum Alveoler Konsantrasyon) saat 12.00'de %1.26 iken, saat 20.00'de %1.45'e çıkmıştır [22].

Benzodiazepinler, sedatif veya anestezik özellikleri olan ama temkinli olunması gereken genel anesteziklerdendir. Farelerde intraperitoneal diazepamın aydınlık fazda, karanlık faza kıyasla daha toksik olduğu gözlemlenmiştir. Farmakokinetik çalışmalara göre total diazepamın ve metaboliti olan N-desmetildiazepamın plazma konsantrasyonlarının saat 23.00-08.00 saatleri arasında beklenenden daha düşük ve saat 09.00 da daha yüksek olduğu görülmüştür. Tersine diazepamın serbest fraksiyonu saat 23.00-08.00 arasında en yüksek seviyede ve saat 09.00'da daha düşük seviyede seyretmektedir. Midazolamın eliminasyon yarı ömrünün saat 14.00'de en kısa ve saat 02.00'de en uzun seyrettiği ortaya konmuştur [22].

Uçucu sıvı bir inhalasyon anesteziği olan sevofluran üzerinde yapılan araştırmalar plazma melatonin düzeyini yükselttiğini ve melatonin salınımını artırdığını kanıtlamıştır. Bunu hem gece uygulamada hem de gündüz uygulamada yaptığı açıklanmıştır. Ratlar üzerinde yapılan araştırma, gece sevofluran uygulamasının gece kontrol grubuna göre plazma melatonin seviyesini yükselttiğini göstermiştir [21].

Yukarıda bahsi geçen anesteziğin sirkadiyen ritimle olan ilişkilerinde melatonin seviyesinin çok önemli bir yeri vardır. Dolayısıyla gece saatlerinde anestezi uygulanması daha az faz kaymasına sebep olmaktadır [23]. Böylece anestezi uygulaması, sirkadiyen ritmi daha az etkilemektedir.

Antibiyotikler ve Sirkadiyen Ritim İlişkisi

Antibiyotiklerin vücuda alındığında sirkadiyen ritim doğrultusunda serum seviyelerinin daha yüksek olduğu zaman aralıklarının varlığı, araştırmalarla saptanmıştır. Günün farklı zamanlarında alınan antibiyotiklerin toksisitesinin de aynı doğrultuda değiştiği sonucuna varılmıştır. Vücudun endojen sirkadiyen ritimlerinin farklı antibiyotiklerin toksisitesi üzerindeki etkisi, öncelikle laboratuvar hayvanlarında araştırılmıştır. Örneğin 10 gün boyunca sıçanlara 10 mg amfoterisin B enjekte edilmiş ve dinlenme süresinin başlangıcında (saat 07.00) nefrotoksitenin günün herhangi bir saatine göre üç kat daha fazla olduğu bildirilmiştir [24]. Sıçanlarda, 3'azido3'deoksitimidin (AZT) tarafından üretilen letalitenin, kemirgenlerin aktivite döneminin ortasında (gece yarısı) ve en azından uyku süresinin ortasında enjekte edildiğinde önemli ölçüde daha yüksek olduğu belirtilirken, AZT tarafından indüklenen kemik iliği toksisitesi en yüksek saat 04.00'te (aktivite süresinin sonlarında) ve en düşük 16.00'da (geç dinlenme periyodunda) olduğu bulunmuştur [24].

Nakano ve Ogawa; gentamisin aktivite döneminde ve dinlenme döneminin ortasında aynı dozda enjekte ettiklerinde dinlenme döneminin ortasında enjekte edilenin aktivite döneminde enjekte edilenden daha fazla fareyi öldürdüğünü ilk kez gösteren bilim insanlarıdır [24].

Pariat; gözlemlerini dibekasin ve netilmisin'e kadar genişletmiş; farklı dozlar ve toksisite parametrelerini (mortalite oranı, idrarda enzim atılımı, böbrek hücre sel rejenerasyonu, serum kreatinin düzeyleri ve kreatinin klirensi) temel alarak aminoglikozitlerin aktivite süresi boyunca deneysel hayvanlara enjekte edildiğinde önemli ölçüde daha yüksek toksisiteye neden olduğunu doğrulayan veriler elde etmiştir [24].

Tedavi süresinin sirkadiyen ritimlerle ilişkili rolü, insanlarda antimikrobiyal ilaçların etkilerini düzenleyen önemli bir faktör olarak çok az ilgi görmüştür. 537 sağlıklı gönüllünün katıldığı bir çalışmada, Pöllmann ve Pöllmann öğleden sonra hepatit B aşısının uygulanmasının, sabah uygulamasından önemli ölçüde daha yüksek antikor noktası ürettiğini bildirmiştir. Benzer şekilde, grip aşılmasına insan tepkisinde günlük bir değişiklik, Langlois tarafından çalışılmıştır. Sağlıklı gönüllülerin katıldığı 125 günlük bu çalışmada, üç seyreltici antijen içeren bir aşıya yönelik antikor titrelerinin, aşılanmanın sabah veya öğleden sonra gerçekleştirilmesine göre farklılık gösterdiği görülmüştür. İnsan sirkadiyen ritmine göre aşılanma öğleden sonra gerçekleştirildiğinde sabah gerçekleştirilmesine nazaran dört kat daha yüksek antikor oluştuğu görülmüştür [24].

Prins, ciddi enfeksiyonu olan 179 hastayı içeren prospektif bir çalışmayla gentamisin veya tobramisin neden olduğu nefrotoksite sıklığına dair saptama çalışması yapmıştır. Nefrotoksitenin; gentamisin ve tobramisinin gece yarısı ile sabah 07.30 arasında

uygulandığında günün herhangi bir diğer saatinde uygulanmasına göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [24]. Rougier yaptığı araştırmada, endokardit tedavisi gören gündüz aktif hastalara saat 13.30 civarlarında aminoglikozid verildiğinde nefrotoksisitenin en aza indirildiği sonucuna varmıştır [24].

Aminoglikozidlerle ilgili insan verilerinde bu ilaçları uygulamak için en uygun zamanın sirkadiyen ritim doğrultusunda belirlenebileceği görülmüştür. Bu doğrultuda aminoglikozidler, vücudu farklı şekillerde etkilemektedir. İlaçların sirkadiyen ritme uyumlu olarak verilmesi ilacın yapacağı toksisiteyi de değiştirmektedir. İlaçların nefrotoksisitesi ile ilgili araştırmalarda sirkadiyen ritmin önemli bir yeri olduğu saptanmıştır. Gündüz aktif kişilerde bu antibiyotik sınıfı, sabahdan öğlene kadar uygulandığında, nefrotoksisite en aza indirilebilir. Hayvan çalışmaları, aminoglikozitlerin böbrek üzerindeki toksik etkilerinde gıda alımının ve idrar pH'ının rolünün olduğunu göstermektedir. Aminoglikozidleri akşam veya gece geç saatlerde dozlanmanın gerekli olduğu klinik hallerde, tedaviye gıda alımının eşlik etmesinin vücuda daha iyi geldiği görülmüştür. Böbrek sistemi üzerinde olumsuz etki riskini en aza indirmek için bu antibiyotikleri temel bir ortamda günde bir kez salan aminoglikozid formülasyonlarının geliştirilmesi avantajlı bulunmuştur. Bununla birlikte iştih sistemi gibi aminoglikozid toksisitesinin diğer hedeflerinin de laboratuvar hayvan çalışmalarında gösterildiği gibi uygulama süresine bağlı farklılıklar sergilediği de araştırmalarla sabittir. Hem kanamisin hem de gentamisin, gündüz dinlenme sırasında sürekli bir şekilde uygulandığında, gece aktivite süresindekinden daha yüksek ototoksisiteye neden olur [24].

Araştırmalar gösteriyor ki belli antibiyotiklerin belli zaman aralıklarında verilmesi yani sirkadiyen ritmin gerektirdiği şekilde verilmesi ilacın etki derecesini değiştirir ki bu düzene bağlı kalmak hastanın ilaçtan faydalanabilirliğini etkilemektedir. Bu şekilde bir dozlama, hasta için en avantajlı sonuçların elde edilmesini sağlamaktadır. Sirkadiyen ritme bağlı kalmak kullanılan antibiyotiklerin yaptığı toksik etki, rastgele zamanlarda alınanların yaptığı toksik etkiden çok daha düşük olduğu araştırmalarda saptanmıştır.

Antihipertansif Etkili İlaçlar ve Sirkadiyen Ritim İlişkisi

Amlodipin ve dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleridir. Hipertansiyon ve koroner arter hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Tekli tedavi veyahut diğer ilaçlarla kombinasyonları şeklinde kullanılabilirler. Voltaj bağımlı L-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek vasküler düz kasların kontraktilesini (kasılabilirliğini) azaltırlar ve böylece vazodilatasyona sebep olurlar. Vazodilatasyon oluşturarak kan basıncını düşürürler. Yan etkileri kapsamında baş dönmesi, uykululuk hali, baş ağrısı, bulantı vardır [25]. Yapılan bir çalışmada, gündüz uyuklamaları, uykululuk hali ve halsizlik şikâyetleri olan hastanın hipertansiyonu için amlodipin kullandığı ve sorunlara bu ilacın yan etkilerinden birinin neden olduğu görülmüştür [26]. İlaçların uykululuk ve halsizlik gibi yan etkilerinin bulunması kişinin sirkadiyen ritmini bozar. Böyle durumlarda hastanın kullandığı ilaç, aynı yani istenen etkiyi gösteren fakat yan tesirleriyle sirkadiyen ritme zarar vermeyen bir ilaçla değiştirilmektedir. İlaçlar sirkadiyen ritmi düzenlemek için kullanılır ama bunun gibi sirkadiyen ritmi bozan ilaçların olduğu durumlar da mevcuttur. Sirkadiyen ritmi bozan yan etkiler sadece uykululuk hali oluşturmakla sınırlı değildir. Yan etkisi

nedeniyle bulantı ve kusmaya bağlı beslenme problemlerine yol açan ilaçlar da sirkadiyen ritmi bozmaktadır.

Antifungal Etkili İlaçlar ve Sirkadiyen Ritim

Amfoterisin B, fungusidal bir antifungal ajandır. Hayatı tehdit edici progresif sistemik mantar enfeksiyonlarında en fazla kullanılmakta olan ilaçtır. Toksisitesi, klinik kullanımını sınırlandıran en mühim faktör olmasına rağmen bu ajan sistemik tedavide altın standart olarak kabul edilir. Derin mikoz tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılır. Geliştirilen yeni antifungal ajanların etkinlikleri ve güvenilirlikleri amfoterisin B ile mukayese edilerek belirlenmektedir[26].

Yapılan bir araştırmada *Candida albicans* ile enfekte edilen iki grup deney faresine amfoterisin B tedavisi yapılmıştır. Deney farelerinin böbrek doku örneklerindeki *C. albicans* miktarının saptanması için oluşturulan deneyde dozlama ne kadar olursa olsun akşam saatlerinde yani 18.00'de uygulanan amfoterisin B'nin, 08.00'de uygulanan amfoterisin B'den daha fazla *C. albicans* ölümüne yol açtığı görülmektedir. Akşam saatlerinde uygulanan amfoterisin B'nin çok daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

SONUÇ

Sirkadiyen ritim; kaynaklarda 'vücudun yaklaşık bir gün (yaklaşık 24 saat) süren döngüsü' olarak geçer. Bu döngü, organizmanın çevreye uyumuna yardım etmektedir. Bu ritim; ışık, uyku, beslenme, çevresel faktörler, çalışma saatleri ve koşulları, hormonlar, sıcaklık, yaş, cinsiyet, kişinin sahip olduğu hastalıklar gibi faktörlerden veya alınan ilaçlardan etkilenebilmektedir. Bu etkenlerle vücudun yanlış bir ritmi takip etmesi sonunda birtakım hastalıklar oluşmaya başlar. Organların da kendilerine özgü biyoryitmleri vardır ve bunlar birleşerek organizmanın biyoritmini oluşturmaktadır.

İlaçların alımında biyoritme bağlı kalındığında gösterdikleri etki de herhangi bir zamanda alındığındakinden fazla olmaktadır veya sirkadiyen ritme bağlı kalınarak ilaçların toksik etkileri en aza indirgenebilmektedir. İlaçlar sirkadiyen ritmi düzenlediği gibi yan etkileri ile bu ritmi bozabildikleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışmada sirkadiyen ritimle ilişki içerisinde olan 5 tür ilaç grubuna yer verilmiştir. Bunlar: psikotrop ilaçlar (antidepresanlar ve antiepileptikler), anestezi ilaçları, antifungal etki gösteren ilaçlar, antibiyotik ilaçlar, antihipertansif etki gösteren ilaçlar.

Sonuç olarak sirkadiyen ritim, organizmanın sağlıklı bir şekilde yaşayabilmesi için bir rehber niteliğindedir. Bu ritme bağlı kalınması, vücuda alınan besin ve ilaçların bu ritme uygun alınması, hastalık ve sorun görülmesini azaltarak yaşam kalitesini artırır.

REFERENCES

- [1] Özbayer, C., Değirmenci, İ. (2011): Sirkadiyen saat, hücre döngüsü ve kanser . Dicle Tıp Dergisi; 38 (4) s. 514.
- [2] Akıncı, E., Orhan, F.Ö. (2016): Sirkadiyen Ritim Uyku Bozuklukları. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 8(2), s.(178-186).
- [3] Sezinler, A. (2018): Sirkadiyen Ritme Bağlı Olarak Uyku Uyanıklık Durumunun Glukoz Metabolizması Üzerine Etkisi. Okan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, s.(7-19).
- [4] Fındıklı, E.: Sirkadiyen Ritim Boyutları ve Duygudurum Bozuklukları. <https://silo.tips/download/yrd-do-dr-ebru-findikli-ksu-tp-fakltesi-psikiyatri-ad-49upk-eyll-2013-zmir>
- [5] Özenoğlu, A., Ünal, G.(2015): Açlık ve Şiddet. MÜSBED;5(2), Samsun. s.117.
- [6] Yüksel, A. (2019): Sirkadiyen Ritim ile Yeme Zamanı İlişkisi. J Pro HealthRes; 1(1):38-43.
- [7] Sözlü, S.,Şanlıer, N. (2017): Sirkadiyen Ritim, Sağlık ve Beslenme İlişkisi.Türkiye Klinikleri J HealthSci ;2(2), Ankara. s.105.
- [8] Manav, B. (2005): Bir Tasarım Problemi: Aydınlatmada Kalite ve Biyoritm. Mimarlık Fakültesi Bahçeşehir Üniversitesi,Beşiktaş 34100,İstanbul. s.98
- [9] Otlı, H.G. (2019): Sirkadiyen Ritim Bozukluklarının Peroksizomal Lipid Metabolizmasına Etkisi. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, s.1.
- [10] Özdemir, Z., Ak, O., Yüceer, H.C., Akgör,D., Aysun, D., Asparuk, Ç. (2014).: Drakula Hormon: Melatonin.Başkent Üniversitesi, 16(2-6).
- [11] Gökçe, S.(2012): Obez ve Sağlıklı Kişilerde Kan DHEA, İnsülin Rezistansı, Melatonin ve Lipid Düzeylerinin Araştırılması. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Konya, s.(31-36)
- [12] Demirbilek, T. (2004) :Vardiyalı Çalışmanın Kadının Aile ve Sosyal Yaşamına Etkisi. SÜ İİBF Sosyal ve Ekonomik Araştırmalar Dergisi, S.7, C.4, s.9.
- [13] Toker Uğurlu,T. (2014): Kadın Tekstil İşçilerinde Vardiyalı Çalışmanın Uyku ve Ruhsal Durum Üzerine Etkileri. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Denizli
- [14] Smolensky, M.H., Peppas, N.A. (2007): Chronobiology, Drug-Delivery and Chronotherapeutics. Advanced Drug Delivery Reviews 59(823).
- [15] Sucu, B.(2018): Türkiye Muğla İlindeki Serbest Eczacıların Kronoterapi Hakkındaki Farkındalığının ve Tutumunun Ölçülmesi. Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Yüksek Lisans Tezi, Lefkoşa, s.(6-15).
- [16] Oral, E.,Ozcan, H., Gulec, M., Selvi, Y., Aydın, A. (2011): Psychotropic Medications Affecting Biological Rhythm. Journal of Mood Disorders, S.4. s.(170-172).
- [17] Metin, Ö.,Cinemre, B. (2013): Psikotrop İlaç Kullanımında Temel İlkeler. Özel Durumlarda Psikotrop İlaç Kullanımı Özel Sayısı, S.6., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya, s.(1-4)
- [18] Selvi, Y.,Beşiroğlu, L., Aydın, A. (2011): Kronobiyoloji ve Duygudurum Bozuklukları. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry, 3(3). s.378.
- [19] Keskin, N., Tamam, L. (2016): Bipolar Bozuklukta Uyku. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 8(3), s.260.
- [20] Karamustafaloğlu, O., Baran, E.(2012): Agomelatin ve Etki Mekanizması. Journal of Mood Disorders, 2(Suppl. 1) s.(9-10)
- [21] Onay, V. (2011): Ratlarda Gece ve Gündüz Uygulanan Sevofluranın Melatonin Düzeyi Üzerine Etkisinin Araştırılması. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir, s.(14-21)
- [22] Doğan, A. (2008): Sirkadiyen ritmin izofluran uygulanan yenidoğan ratlardan örotoksisite üzerine etkisinin araştırılması, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir, s.(4-20).

- [23] Datlı Özer, F. (2013): Ratlarda Desfluran Anestezisinin Gece ve Gündüz Uygulanmasının Melatonin Düzeyi Üzerine Etkisinin Araştırılması. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir, s.26.
- [24] Beauchamp, D.,Labrecque, G. (2007): Chronobiology and chronotoxicology of antibiotics and aminoglycosides.ScienceDirect, S.59., s.(899-901)
- [25] Koç, G., Akçay, B.D., Yetkin, S. (2019): Amlodipin ile İlişkili İkincil Hipersomni Olgusu. Journal of Turkish Sleep Medicine, Ankara, S.6. , s.(16-17).
- [26] Tahmaz, Y. (2010): Candida Albicans İle İnfekte Edilmiş Farelerde Amfoterisin B Tedavisinin Kronoterapi Yönünden İncelenmesi. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, s.(22-42)