

## Over kanseri, sirkadiyen ritim ve kronokemoterapi

### Ovarian cancer, circadian rhythm and chronochemotherapy

 Yağmur SOYKAN<sup>1,2</sup>,  Atiye Seda YAR SAGLAM<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

#### ÖZ

Over kanseri kadınlar arasında yaygın görülen ölümcül bir hastalıktır ve jinekolojik kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Tedavisi tipik olarak sitoredüktif cerrahi ve adjuvan kemoterapinin bir kombinasyonunu içerir. Ancak kemoterapinin yan etkileri tedavi sürecinde önemli zorluklar yaratabilir. Son yıllarda sirkadiyen ritmin kanser gelişimindeki rolü giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Sirkadiyen ritim, vücudun fizyolojik süreçlerini 24 saatlik döngülerle düzenleyen bir iç biyolojik saat olarak işlev görür ve bu ritimdeki bozulmalar kanser riskini artırabilir. Kronoterapi, ilaçların vücudun biyolojik saatiyle senkronize bir şekilde, özellikle de sirkadiyen ritmi takip ederek uygulanmasını amaçlayan bir yaklaşımdır. Kronokemoterapi, hastanın sirkadiyen ritmine göre optimize edilmiş kemoterapötik ajanların zamanlamasını ifade eder. Bu yöntemin temel amacı, ilaçların kanser hücreleri üzerindeki etkisini artırırken sağlıklı hücreler üzerindeki toksik etkilerini azaltmaktır. Kronokemoterapinin over kanseri tedavisindeki potansiyeli umut verici olsa da, bu alandaki klinik kanıtlar sınırlı kalmaktadır. Mevcut çalışmaların çoğu küçük ölçeklidir ve genellikle çelişkili sonuçlar vermektedir. Bu nedenle, kronokemoterapinin over kanseri tedavisindeki rolünü tam olarak anlamak için daha büyük, iyi tasarlanmış klinik çalışmalar gereklidir. Gelecekteki araştırmalar, genetik ve çevresel faktörleri hesaba katan, tedavi zamanlamasını optimize eden ve over kanserinde biyolojik saat genlerinin rolünü daha fazla araştıran kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları geliştirmek için çok önemlidir. Ayrıca, sirkadiyen ritimlerdeki bireysel farklılıklar ve hastaların tedavi protokollerine uyumu gibi kronokemoterapinin klinik uygulamaya entegre edilmesindeki zorluklar da ele alınmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Over kanseri, sirkadiyen ritim, kronokemoterapi

#### ABSTRACT

Ovarian cancer is a prevalent and fatal disease among women, representing one of the leading causes of gynecological cancer-related deaths. Treatment typically involves a combination of cytoreductive surgery and adjuvant chemotherapy. However, chemotherapy's side effects can present significant challenges during the treatment process. In recent years, the role of circadian rhythm in cancer development has gained increasing attention. Circadian rhythm functions as an internal biological clock, regulating the body's physiological processes on 24-hour cycles, and disruptions in this rhythm may increase cancer risk. Chronotherapy is an approach that aims to administer drugs in synchronization with the body's biological clock, specifically following the circadian rhythm. Chronochemotherapy refers to the timing of chemotherapeutic agents optimized for the patient's circadian rhythm. The primary goal of this method is to reduce the toxic effects of drugs on healthy cells while enhancing their impact on cancer cells. While the potential of chronochemotherapy in treating ovarian cancer is promising, clinical evidence in this area remains limited. Most available studies are small-scale and often yield contradictory results. Thus, larger, well-designed clinical trials are essential to fully understand the role of chronochemotherapy in ovarian cancer treatment. Future research is crucial for developing personalized treatment approaches that account for genetic and environmental factors, optimize treatment timing, and further investigate the role of biological clock genes in ovarian cancer. Additionally, challenges in integrating chronochemotherapy into clinical practice, such as individual differences in circadian rhythms and patient adherence to treatment protocols, must be addressed.

**Keywords:** Ovarian cancer, circadian rhythm, chronochemotherapy

#### GİRİŞ

Over kanseri, kadın üreme sisteminde bulunan yumurta hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasından kaynaklanan ölümcül bir hastalıktır. Jinekolojik kanserlerden ölümlerin en sık nedeni over kanseridir (1). Kadınlarda görülen kanserlerin %4'ünü ve kadın genital sistem kanserlerinin %25'ini oluşturmaktadır. 5 yıllık sağ kalım oranının ise %37 olduğu bildirilmiştir (2). Geç dönemde belirti verdiğinden %70-

80'i ileri evrede yakalanmaktadır. Tedavisi sitoredüktif cerrahi ve adjuvan kemoterapidir. Erken evredeki bazı olgular hariç (evre 1a, grad1, grad2) tüm hastalara kemoterapi uygulanır. Over kanserinin prognozu, hastalığın evresine, histolojik tipine, tümör derecesine ve hastanın genel sağlık durumuna bağlıdır. Erken evre hastalıklarda vakaların yaklaşık %25'inde, ileri evrelerde ise %80'den fazlasında nüks görülmektedir (3).

**Cite as:** Soykan Y, Yar Saglam AS. Over kanseri, sirkadiyen ritim ve kronokemoterapi. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2025;22(1):126–132.

**Geliş/Received:** 10.03.2025 • **Kabul/Accepted:** 12.03.2025

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Yağmur SOYKAN, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı Ankara, Türkiye  
**E-mail:** dr.soykan@hotmail.com

**Çevrimiçi Erişim/Available online at:** <https://dergipark.org.tr/pub/jgon>

Over kanseri risk faktörleri arasında aile öyküsü ve kalıtsal genetik yatkınlık [BRCA1 (BRCA1) ve BRCA2 gen mutasyonu, Lynch Sendromu, ailede meme kanseri öyküsünün olması], ileri yaş, nulliparite, geç menopoza, postmenopozal hormon replasman tedavisi, diyet, sigara kullanımı yer alır (4). Genetik yatkınlığın yanı sıra, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin de over kanseri gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (4).

Over kanseri; epitelyal over tümörleri, germ hücreli over tümörleri, seks kord stromal tümörler ve metastatik tümörler olmak üzere farklı gruplara ayrılmaktadır. Over kanserinin etkin bir tarama yöntemi yoktur ve asemptomatik kadınların pelvik muayene, pelvik ultrasonografi veya tümör belirteçleri ile taranması önerilmemektedir. BRCA gen mutasyonu olan kadınlarda bile transvajinal ultrasonografi ve Kanser Antijen 125 (CA-125) ile taramanın yapılmasının çok sınırlı bir faydası görülmüştür ve umut vaad etmemektedir (5).

Klinik bulguları arasında, bulantı, non spesifik pelvik, abdominal ve menstrual semptomlar mevcuttur. Erken evre hastalığı olanlarda en sık pelvik ağrı, ileri evre hastalığı olanlarda ise en sık abdominal şişkinlik izlenmekte olup bunlar non spesifik semptomlar olup tanıda gecikmeye neden olmaktadır. En önemli bulgu pelvik kitlenin saptanmasıdır. Solid, fikse, irregüler kitle over kanseri açısından şüphe uyandırır. Müsinöz over tümörlerinde CA19-9 ve Karsinoembriyonik Antijen (CEA) daha iyi bir serum belirteci iken, non müsinöz malign over tümörlerinde ise %90 CA-125 düzeyi yükselebilmektedir. Kullanılabilecek bir diğer tümör belirteci İnsan Epididimal Protein-4 (HE-4) olup, CA-125 ile birlikte Risk of Malignancy Algoritmi (ROMA) indeksinin belirlenmesinde FDA onayı almıştır. Preoperatif hastaların yönetimi için OVA1 skoru kullanılabilir. Ancak bu test tarama testi değildir (6).

Over kanseri tanısı için rezeksiyon edilen overin histopatolojik incelenmesi gereklidir. Tedavi seçenekleri arasında cerrahi müdahale, kemoterapi, hedefe yönelik tedavi, hormonoterapi ve radyoterapi bulunur. Over kanseri cerrahi olarak evrenir. Tedavi şekli, kanserin evresine, histolojik tipine, derecesine, hastanın genel sağlık durumuna göre belirlenir. İleri evre over kanseri tespit edilen ve medikal açıdan stabil hastalarda primer tümör ve ilişkili metastatik hastalığın eksize edildiği sitoredüktif (debulking) cerrahi uygulanır. Sitoredüktif cerrahi total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi, bulky lenf nodlarının diseksiyonu, total omentektomi ve peritoneal yüzeyler ve tüm metastatik lezyonların rezeksiyonunu kapsamaktadır. Genellikle platin bazlı ajanlar (örn. Karboplatin + Paklitaksel) standart tedavidir (7). Neoadjuvan (cerrahiden önce) veya adjuvan (cerrahiden sonra) olarak uygulanabilir.

## Kemoterapi

Over kanseri tedavisi, cerrahi müdahale, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavilerin kombinasyonunu içerir. Özellikle epitelyal over kanserinde (EOC) kemoterapi, standart bir tedavi yöntemidir. Kemoterapi, over kanseri hücrelerindeki temel hücresel süreçleri etkili bir şekilde hedef alsa da, ilaç direnci ve toksisite gibi zorluklar önemli endişeler yaratmaya devam etmektedir. Kemoterapi alanında da yeni ajanlar ve kombinasyonlar geliştirilerek tedavi seçenekleri genişletilmektedir ancak geleneksel kemoterapi uygulamalarında, ilaçların vücut üzerindeki etkileri zamandan bağımsız olarak ele alınmaktadır. Kemoterapiye bağlı olarak hastalarda bir çok yan etki görülmektedir. Kemoterapi, kanser hücrelerinin DNA'sına hasar vererek kanser hücrelerini yok etmeye çalışırken sağlıklı hücrelere de zarar verir.

Kronoterapi, ilaçların biyolojik saatimiz olan sirkadiyen ritimle uyumlu bir şekilde uygulanmasını amaçlar. Sirkadiyen ritim, vücudumuzdaki temel fizyolojik süreçleri düzenler ve hücresel aktiviteleri etkiler ve bu ritim, kemoterapi ilaçlarının metabolizmasını, dolayısıyla da etkinliğini ve toksisitesini etkileyebilir. Kronokemoterapi ise kemoterapi ilaçlarının, hastanın sirkadiyen ritmine göre optimize edilmiş zamanlarda uygulanması anlamına gelir. Amaç, ilaçların etkinliğini artırırken, yan etkilerini minimuma indirmektir. Bu yaklaşım, over kanseri tedavisinde umut verici bir alan olarak öne çıkmakta ve tedavi sonuçlarını iyileştirme potansiyeline sahip görünmektedir. Sirkadiyen ritmin bu etkisini göz önünde bulundurarak geliştirilen kronokemoterapi, tedavi sonuçlarını iyileştirme potansiyeline sahiptir.

## Sirkadiyen Ritim

Overler, insan üreme sağlığıyla yakından ilişkili olan belirli döngüsel aktivitelere sahiptir, ancak over kanserinin biyoritmi, oluşumu ve düzenlenme mekanizması net değildir. Overlerin üreme döngüsünün (hipotalamus-hipofiz-over (HPO)) sirkadiyen ritimlerden etkilendiği ve ritimlerinin nörolojik ve endokrin dokular tarafından koordine edildiği ve senkronize edildiği bulunmuştur (8).

Sirkadiyen ritim, vücutta 24 saatlik döngüde ritmik olarak meydana gelen fizyolojik, kimyasal ve moleküler olayları içeren günlük biyolojik ritmi tanımlar. Bu içsel biyolojik saat, memelilerde hipotalamusta yer alan suprakiazmatik nükleus (SKN) adı verilen özel bir nöron topluluğu tarafından yönetilir. Sirkadiyen genler, hücre proliferasyonu, apoptoz, hücre döngüsü kontrolü ve DNA hasar onarımı gibi süreçlerin düzenlenmesinde rol oynayarak, hücresel ve moleküler düzeyde tümör baskılayıcı fonksiyonlar sergilerler (9).

Uyku, yeme alışkanlıkları, kalp hızı, vücut ısısı ve hormon üretimi gibi zamana bağlı biyolojik fonksiyonları kontrol eden çok sayıda "saat-ilişkili" gen bulunmaktadır. Sirkadiyen ritim ve bu ritme

ait genler, karsinom hücrelerinin gelişiminde ve yayılmasında rol oynayabilir. Memeli genomunun yaklaşık %10'u saat kontrollü genlerden oluşmaktadır (10). Bugüne kadar, Circadian locomotor output cycles kaput (Clock), BMAL1 (ARNTL veya MOP3 olarak da bilinir), Period1, Period2, Period3 (Per1, Per2, Per3), Cryptochrome1, Cryptochrome2 (Cry1, Cry2), Timeless (TIM), CK1 $\epsilon$ , REV-ERB (NRD1 olarak da bilinir), DEC1, DEC2, ROR, ve NPAS2 olmak üzere 14 genin sirkadiyen ritimde rol oynadığı belirlenmiştir (11). Bu moleküller, hücresel saat mekanizmasında önemli roller üstlenen otoregülatörlerdir ve sirkadiyen ritmin düzenlenmesi için transkripsiyon ve translasyon süreçleri aracılığıyla etkileşime girerler. BMAL1 ve Clock, sitoplazmada heterodimerler oluşturarak nükleusa transloke olurlar ve Per ve Cry genlerinin transkripsiyonunu aktive ederler. Per ve Cry proteinleri kompleks halinde hücre sitoplazmasında gece boyunca birikirken, gündüzleri degradasyona uğrarlar. Bu sayede, 24 saatlik gece/gündüz döngüsünde sirkadiyen ritim ile uyumlu olarak ritmik dalgalanmalar gösterirler. Gece boyunca sitoplazmada biriken Per ve Cry proteinleri, kazein kinaz 1 ile kompleks oluşturarak nükleusa taşınır ve kendi transkripsiyonel aktivitelerini de inhibe ederler. Dolayısıyla, geri bildirim hızı ve ritmisite, bu döngüye katılan proteinlerin fosforilasyon durumu, stabilitesi ve nükleer lokalizasyonu ile kontrol edilir. Elde edilen ritmik bilgi, promotör bölgelerinde E-box veya RRE sekansları içeren saat kontrollü genlerin ritmik transkripsiyonu aracılığıyla genomun geri kalanına iletilir. SKN'dan bağımsız olarak, periferik organlarda da sirkadiyen saat genleri ritmik bir şekilde eksprese edilir. Farklı kanser türlerinde farklı sirkadiyen genlerin ekspresyonu değişiklik göstermektedir. Örneğin, over kanserinde BMAL1 ekspresyonunun (12), endometrium kanserinde ise CLOCK, NPAS2, CSNK1D ve PER3 ekspresyonunun farklı biyolojik rolleri olduğu gösterilmiştir (13).

Yapılan bir çalışmada, sekiz çekirdek saat geninin ekspresyon seviyeleri - PER1, PER2, PER3, CRY1, CRY2, BMAL1, CLOCK ve CKlepsilon - gerçek zamanlı kantatif ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak 83 over kanseri örneğinde ve 11 normal over dokusunda ölçülmüştür. PER1, PER2, CRY2, CLOCK ve CKlepsilon'un ekspresyon seviyelerinin over kanseri dokularında normal over dokularına kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğu bulunmuştur. Buna karşılık, CRY1, kanser dokularında eksprese edilen saat genleri arasında en yüksek ifadeyi sergilemiştir, onu PER3 ve BMAL1 izlemiştir. In situ hibridizasyon analizi, CRY1'in müsinöz ve grade 3 tümörlerde önemli ölçüde azaldığını, BMAL1 ekspresyonunun ise müsinöz adenokarsinomlarda diğer tiplere kıyasla daha düşük olduğunu göstermiştir. Çok değişkenli analiz, klinik evre ve histolojik alt tip ile birlikte CRY1 ve BMAL1'in düşük ekspresyonunun bağımsız prognostik faktörler olarak hizmet ettiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, biyolojik saat genlerinin over kanserindeki rolüne ve potansiyel prognostik belirteç olarak kullanımına işaret etmektedir (12).

Yeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, over kanseri hücrelerinde ARNTL geninin epigenetik olarak susturulduğu gösterilmektedir. ARNTL geninin promotör bölgesi, DNA metilasyonu ve baskılayıcı histon modifikasyonları ile zenginleştirilmiştir. ARNTL ifadesinin geri kazandırılması, hücre büyümesini inhibe etmiş, cisplatin kemoterapisine duyarlılığı artırmış ve c-MYC geninin ritmik aktivitesini yeniden sağlamıştır. Bu bulgular, ARNTL geninin over kanserinde bir tümör baskılayıcı görevi görebileceğini ve epigenetik susturulmasının kanser gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (13).

Bir başka çalışmada ise, over kanserinde biyolojik saatle ilişkili 15 önemli gen belirlenmiştir. RORC'nin mRNA seviyesi up regüle edilirken, over kanseri dokularında normal dokulara göre ARNTL, CRY2, NR1D1, PER1, PER3 ve RORA'nın ekspresyonlarının azaldığı gözlenmiştir. Sirkadiyen saat genlerinin over kanserinde gen düzeyinde geniş çapta değiştirildiğini göstermektedir. Sirkadiyen saat ile over kanserindeki ilerleme ve prognoz arasında olası bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Bu genler, hastaların hayatta kalma oranları ve tümörün bağışıklık mikroçevresi ile ilişkilidir. Yüksek biyolojik saat indeksi (CCI) kötü prognozu gösterirken, CCI aynı zamanda bağışıklık belirteçleri ve steroid hormonlarla ilişkili genlerle de bağlantılıdır. Bu bulgular, over kanserinin moleküler mekanizmalarını daha iyi anlamak için yeni yollar sunmaktadır (14).

Fahrenkrug ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ise, sıçan overlerinde Per1 ve Per2 olmak üzere iki temel biyolojik saat geninin 24 saatlik bir ritimle ifade edildiğini göstermektedir. Bu ritmik ifade, östrus döngüsünün farklı evrelerinde ve sürekli karanlık koşullarında bile korunmaktadır. Per1 ve Per2 mRNA'ları ve proteinleri, steroid hormon üreten hücrelerde lokalizedir. Bu bulgular, overlerde bir biyolojik saatin varlığını ve bu saatin hem yerel olarak hem de hipotalamus-hipofiz-yumurtalık ekseninde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (15).

Sirkadiyen ritim, vücudun biyolojik saatinin düzenlediği ve hücrelerin, organların ve sistemlerin zamanlamasına dayanan karmaşık bir süreçtir. Kanser gelişimi, ilerlemesi ve tedaviye yanıtı üzerinde bu ritmin bozulmasının belirgin etkileri olduğu gösterilmiştir. Elde edilen bulgular, sirkadiyen ritmin hem kanser gelişiminde hem de tedavi sürecinde önemli bir faktör olduğunu ve bu alana yönelik müdahalelerin hastalığın seyrini olumlu yönde etkileyebileceğini destekler niteliktedir.

### **Sirkadiyen ritmin kanser gelişimindeki rolü**

Sirkadiyen ritimde meydana gelen bozukluklar, kanser riskini önemli ölçüde arttırabilen ve kanser gelişimini hızlandırabilen karmaşık bir süreci tetikleyebilir. Bu bozukluklar, hücre döngüsü kontrolü, DNA onarımı, metabolizma, bağışıklık sistemi fonksiyonları ve hormon

salınımı gibi temel hücresel süreçleri olumsuz yönde etkileyebilir. Dolayısıyla, sirkadiyen ritmin korunması ve ritim bozukluklarının düzeltilmesi, kanseri önleme ve tedavi stratejilerinde kritik rol oynamaktadır. Bu nedenle, sirkadiyen ritmin kanser oluşumu üzerindeki etkileri, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla kendini gösterir ve bu mekanizmaların anlaşılması, etkili önleme ve tedavi stratejileri geliştirmek için gereklidir.

**Hücre Döngüsü ve Kontrolsüz Proliferasyon:** Sirkadiyen ritim, hücre döngüsünün düzenlenmesinde ve hücresel proliferasyonun kontrol altında tutulmasında hayati bir öneme sahiptir. Bu ritimdeki aksamalar, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyümesine zemin hazırlayarak kanser gelişimine katkıda bulunabilir (16).

**DNA Hasarı ve Onarım Mekanizmaları:** Sirkadiyen saat genleri, DNA hasarının onarılması ve genetik bütünlüğün korunması süreçlerinde aktif rol oynar. Bu ritimdeki bozulmalar, DNA onarım mekanizmalarının etkinliğini azaltabilir ve kanser riskini artırabilir (17).

**Hormon Salınımının Düzenlenmesi:** Melatonin gibi hormonlar, sirkadiyen ritimle uyumlu bir şekilde salgılanır ve anti-kanser özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir. Melatonin üretimindeki aksamalar, özellikle gece vardiyasında çalışan bireylerde kanser riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (18).

**Bağışıklık Sistemi Fonksiyonları:** Sirkadiyen ritim, bağışıklık sisteminin işleyişini doğrudan etkileyerek bağışıklık hücrelerinin etkinliğini ve kanser hücrelerine karşı verdikleri yanıtı düzenler (19).

**Kronobiyolojik Yaklaşımlar ve Tedavi Stratejileri:** Kanser tedavilerinin sirkadiyen saat dikkate alınarak zamanlanması (kronoterapi), tedavi etkinliğini artırabilir ve yan etkileri en aza indirebilir. Belirli kanser ilaçlarının günün belirli saatlerinde uygulandığında daha etkili olduğu gösterilmiştir (20).

Özetle, sirkadiyen ritmin kanser üzerindeki çok yönlü etkileri, bu biyolojik saatin korunmasının ve ritim bozukluklarının düzeltilmesinin kanserle mücadelede önemli bir strateji olduğunu vurgulamaktadır.

### **Sirkadiyen ritim ve hücre döngüsü**

Sirkadiyen ritim, hücre döngüsünün çeşitli aşamalarını düzenleyen genlerin ekspresyonunu kontrol eder. CDK1/siklin B1 kompleksi, mitozu başlatmaktan sorumlu olup, ekspresyonu sirkadiyen olarak Wee1 tarafından düzenlenir. Wee1'in ekspresyonu, CLOCK/BMAL1 aktivasyonu ve PER/CRY inhibisyonu ile gün boyunca değişir. PER1 proteini, Wee1'i engelleyerek ve Chk1 ile etkileşime girerek p16-INK4A genini kontrol ederek hücre döngüsü kontrolüne katkıda bulunur. Buna karşılık, c-Myc'in ekspresyonu CLOCK/BMAL1 tarafından inhibe edilir ve PER1 tarafından stabilize edilmesi, p21'in

ekspresyonunu engelleyerek hücre döngüsünün devam etmesine olanak tanır (21).

Klevecz ve arkadaşları, over kanseri olan 30'dan fazla hastadan aldıkları karın içi sıvısında tümör ve normal mezotel hücrelerindeki replikasyon aşamalarını incelemiştir. Hücre döngüsünün farklı evrelerindeki hücrelerin oranlarını (G2 ve S fazları) belirlemek için 72 saat boyunca her 1-3 saatte bir alınan örnekler analiz edilmiştir. Over kanseri hücrelerinin çoğalmasının, normal hücrelerden farklı bir döngüsel ritim izlediğini, tümör hücrelerinde S fazındaki hücrelerin oranının, normal dokuların günlük ritmine göre farklı zamanlarda zirve yaptığını saptamışlardır. Bu durum, kemoterapinin tümör hücrelerinin en savunmasız olduğu ve normal dokuların en az etkilendiği zamanlara denk getirilmesi için bir fırsat sunmaktadır (22).

### **Tedavi sürecinde sirkadiyen ritmin rolü:**

Tedavi sürecinde sirkadiyen ritmin dikkate alınması, ilaçların etkinliğini ve güvenliğini optimize etmeye, bağışıklık yanıtını güçlendirmeye, radyoterapi ve hormonal tedavilerin başarısını artırmaya ve hastaların uyku kalitesini ve yaşam kalitesini iyileştirmeye yardımcı olabilir. Bu nedenle, kanser tedavisinde kronoterapi ve sirkadiyen ritim uyumlu yaklaşımlar giderek daha fazla araştırılmakta ve uygulanmaktadır. Yapılan bir çalışmada Cry1/2 ve p53 mutasyonlarına sahip tümörlerin, sadece p53 mutasyonu taşıyan tümörlere kıyasla kemoterapötik ilaçlara daha duyarlı olduğu saptanmıştır. Bu moleküllerin tedavi üzerindeki etkileri, özellikle Cry gen baskılayıcılarının kullanımı yoluyla kemoterapinin etkinliğini artırma potansiyeli açısından önem arz etmektedir (23).

### **Müdahalelerin olumlu etkisi:**

Sirkadiyen ritmin düzenlenmesine yönelik müdahaleler (uyku hijyeninin optimizasyonu, düzenli fiziksel aktivite, melatonin gibi sirkadiyen ritim düzenleyici ajanlar, ışık terapisi) kanser tedavisinin başarısını artırma potansiyeline sahiptir. Bu tür yaklaşımlar, hastaların psikolojik sağlığını iyileştirebilir, fiziksel iyileşme süreçlerini hızlandırabilir ve tedaviye yanıtlarını optimize edebilir. Ayrıca, sirkadiyen ritmin senkronizasyonu, kemoterapi gibi tedavi modalitelerinin yan etkilerini azaltarak hastaların yaşam kalitesini artırabilir.

### **Kronokemoterapi**

Sirkadiyen ritim, temel hücresel süreçleri (hücre bölünmesi, DNA tamiri, apoptoz) düzenlemenin yanı sıra, kanser gelişiminde rol oynayan metabolik yollar ve işlevler üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir (24). Bu nedenle, sirkadiyen ritmin kanser tedavisindeki potansiyeli, özellikle kemoterapinin etkinliğini artırma açısından büyük bir önem taşımaktadır. Kemoterapi ilaçları kanser hücrelerinde DNA hasarı oluşturarak etki gösterirken, sağlıklı hücrelere de zarar

verebilir (25). İşte bu noktada kronoterapi devreye girmektedir. Kronoterapi, ilaçlardan en üst düzeyde fayda sağlamak ve yan etkilerini en aza indirmek amacıyla tedavinin günün belirli saatlerinde uygulanmasıdır. Bu yaklaşım, ilk olarak 1970'lerin başında kanser araştırmalarında keşfedilmiş olup, klinik araştırmalar antikanser ilaçlarının farklı zaman noktalarında farklı zirvelere ulaştığını ve ilaç toksisitesinin değiştiğini göstermiştir (26). Kemoterapötik ajanların çoğu, tümör hücrelerinde DNA hasarını indükleyerek etki gösterdiğinden, sirkadiyen ritim ve DNA hasarı arasındaki ilişkinin aydınlatılması, kronokemoterapinin yaygınlaşmasını sağlayabilir. Buna göre, hücrelerimizde DNA onarımının zirvede olduğu zaman aralığında hastalara kemoterapi verilmesinin daha yararlı olabileceği düşünülmektedir. Bu doğrultuda, hücrelerde DNA onarımının en yoğun olduğu zaman diliminde kemoterapi uygulanmasının, toksik yan etkileri azaltırken tedavi etkinliğini artırabileceği düşünülmektedir. Yapılan kronokemoterapötik bir çalışmada, farelere 24 saatlik süre boyunca toplam 240 mg/kg arabinosil sitozin (ara-C) verilmiştir. Endojen sirkadiyen salınımlara dayalı tedavi grubuna, her üç saatte bir standart 30 mg/kg yerine, farelerin en toleranslı olduğu döngünün başlarında en yüksek dozlar verilmiştir (ilk dört doz, 24 saatlik döngüdeki son dört dozdan iki kat daha yüksekti). Kronoterapötik tedavi grubundaki fareler önemli ölçüde daha uzun süre hayatta kalmış, aynı zamanda daha yüksek kemoterapi dozlarına toleranslı oldukları görülmüştür (27). Kronokemoterapi uygulamaları, tedavi sürecini daha verimli hale getirerek hasta yanıtlarını iyileştirme potansiyeline sahip olabilir.

Over kanserinde adjuvan kemoterapide yaygın olarak karboplatin ve paklitaksel kombinasyonu kullanılmaktadır (28). Karboplatin, alkilleyici ajanlar sınıfına ait bir platin bazlı kemoterapi ilacıdır (29). DNA baz çiftlerinin alkil gruplarına bağlanarak DNA zincirlerinde çapraz bağlar oluşturarak veya hatalı nükleotid eklenmesi yoluyla mutasyonlara neden olarak DNA replikasyonunu inhibe eder. Karboplatinin gastrointestinal yan etkileri (bulantı, kusma) sık görülmeyle birlikte, nefrotoksosite, nörotoksosite ve ototoksosite gibi toksik etkiler daha az sıklıkta gözlenir. Paklitaksel ise, mikrotübül stabilizasyonunu sağlayarak kanser hücrelerinin proliferasyonunu engelleyen bir taksan türevidir. Major yan etkileri arasında kemik iliği supresyonu, gastrointestinal semptomlar ve alopesi bulunmaktadır. Bu kemoterapötik ilaçların yan etkileri, tedavi sürecinde önemli bir engel teşkil ederek hasta uyumunu zorlaştırabilir. Bu nedenle, bu tedavilerin etkinliğini artırırken yan etkilerini en aza indirme stratejileri geliştirmek büyük önem taşır. Kronokemoterapi, kanser ilaçlarının optimal biyolojik saatte uygulanarak yan etkilerin minimize edilmesini hedeflemektedir. Over kanserinde sirkadiyen ritmin yeniden düzenlenmesi ve kronoterapi gibi yaklaşımların geliştirilmesi, tedavi etkinliğini artırabilir ve hasta sonuçlarını iyileştirebilir. Karboplatin gibi kemoterapi ilaçlarının en etkili olduğu zaman dilimlerinde uygulanması, tümör hücrelerinin yok

edilmesinde daha yüksek verimlilik sağlayabilir. Sirkadiyen ritme uygun Karboplatin uygulamaları, hücrelerin biyolojik saatine uyumlu zamanlarda daha etkili DNA hasarını ve apoptozu indükleyebilir, aynı zamanda sağlıklı hücrelerin bu süreçten daha az zarar görmesini sağlayabilir.

Mayıs 2018'de Aziz Sancar ve ekibi tarafından yayınlanan bir çalışmaya göre, sağlıklı hücrelerde DNA tamirinin en yoğun olduğu zamanda sisplatin uygulanması, tedavi sonuçlarını iyileştirebilir; yani sirkadiyen ritme göre tedavinin düzenlenmesi sonucunda kemoterapinin yan etkilerini azaltabileceği gözlenmiştir (30). Sisplatin, nefrotoksosite, hepatotoksosite ve nörotoksosite gibi ciddi yan etkilere sahiptir. Söz konusu çalışmada bu sınırlamaların üstesinden gelmek amacıyla kemoterapi günün belirli saatlerinde uygulanmış, ancak sınırlı başarı elde edilmiştir (31). Kronokemoterapi uygulamaları, daha fazla araştırma ve uzun dönemli klinik çalışmalarla desteklendiğinde, özellikle belirli kanser türlerinde ve hasta gruplarında daha fazla fayda sağlayabilir.

İlginç bir şekilde, 2020 yılında yayınlanan ve 8.477.849 katılımcının yer aldığı 57 gözlemsel çalışmanın sistematik incelemesini rapor eden bir makalede (DSÖ sonucunun temelini oluşturan çalışmalar da dahil olmak üzere) gece vardiyalı çalışmaya maruz kalma ile meme, prostat, over, pankreas, kolorektal, Hodgkin dışı lenfoma ve mide kanseri riski arasında genel bir ilişki bulunamamıştır (32). Yapılan bir başka çalışmada ise metastatik kolorektal kanser tedavisinde kronoterapinin etkinliğine dair olumlu sonuçlar rapor edilmiştir (33, 34). Cinsiyet temelli bir analizde kronoterapi, metastatik kolorektal kanserli erkek hastalarda geleneksel tedaviye göre daha uzun sağkalım sağlarken, kadınlarda anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu nedenle, erkek hastalar için kronoterapi metastatik kolorektal kanser tedavisinde daha güvenli ve etkili bir alternatif olabilir (35). Kronoterapinin kanser tedavisindeki sonuçları umut verici ve uygulanabilir olsa da, yaş, cinsiyet veya kronotip gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

Over kanserinin kronokemoterapisine ilişkin az sayıda denekle yapılan bir klinik çalışmada ise, doksorubisin ve sisplatin kronoterapisi ile 5 yıllık hastalısız sağ kalımda, geleneksel ilaç uygulaması alan deneklere kıyasla 4 kat artış bildirilmiştir (36, 37). Takip eden büyük ve çok merkezli bir çalışma bu ön raporu doğrulamamıştır ve şu anda kronoterapi Amerikan Jinekolojik Onkoloji Grubu tarafından uygulanmamaktadır (38).

18 çalışma ve 2547 hasta içeren bir sistematik incelemede, kanser tedavisinde uygulanan kronomodüle edilmiş kemoterapinin, geleneksel kemoterapiye kıyasla toksisiteyi azaltma eğiliminde olduğu ve etkinliği koruduğunu göstermektedir (39). Kireeva ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, sıçanlarda over kanseri

modelinde tümör büyümesinin biyolojik ritimleri bozduğunu ve bu durumun tedavi yanıtını etkileyebileceğini gösterilmektedir. Sabah saatlerinde 8:00 (ZT0) uygulanan hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) tedavisinin, hem gece 20:00 (ZT12) uygulanan HIPEC'e hem de intravenöz uygulamaya kıyasla daha iyi etkinlik ve toksisite profiline sahip olduğu bulunmuştur (40).

Erken dönem insan çalışmaları, ileri evre over kanseri hastalarında doksorubisinin sabah (6:00) ve sisplatin'in akşam (16:00-20:00) uygulanmasının, akşam doksorubisin ve sabah sisplatin uygulanmasına kıyasla daha az komplikasyon ve böbrek toksisitesi ile birlikte doz azaltmaları ve tedavi gecikmeleriyle sonuçlandığını göstermiştir. Bu programla tedavi edilen hastaların 5 yıllık hayatta kalma olasılığı %44 olarak belirlenmiştir. Ayrıca, benzer şekilde sabah pirarubisin ve akşam sisplatin ile tedavi edilen yumurtalık kanseri hastalarında da olumlu sonuçlar elde edilmiştir (41).

Mevcut kanıtlar, sirkadiyen ritim değişikliklerin etkisinin tümör tipine göre değiştiğini ve her kanser kategorisinin saat genlerini ve onkogenleri içeren benzersiz moleküler etkileşimler sunduğunu gösterdiğini göstermektedir. Bu karmaşıklık, sirkadiyen ritim genlerinin rolünü doğrulamak, ilaç geliştirme için en uygun hedefleri belirlemek ve hastalığa özgü bir yaklaşım gerektirir. Literatürde, biyolojik saatin kanser riski, gelişimi ve ilerlemesiyle ilişkili olduğunu belirtilmektedir (42).

Şimdiye kadarki klinik çalışmalar, optimal tedavi zamanlamasının ilaç toksisitesini azaltabileceğini, etkinliği artırabileceğini ve daha doz yoğun ancak başarılı bir tedaviye izin verebileceğini doğrulamıştır. Bu nedenle, kemoterapi ile kronoterapi kombinasyonu umut verici bir terapötik araç gibi görünmektedir. Kronokemoterapi, over kanseri tedavisinde gelecek vaat eden bir yaklaşım olmasına rağmen, güncel klinik uygulamalarda deneysel bir tedavi modalitesi olarak değerlendirilmelidir ve klinik uygulamaya tam olarak entegre edilebilmesi için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır. Tedavi kararları, kronokemoterapinin etkinliği ve güvenirliliğine dair henüz yeterli kanıt bulunmadığı, geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) gerekliliği ve potansiyel yarar-zarar dengesinin her hasta özelinde titizlikle değerlendirilmesi gerektiği dikkate alınarak verilmelidir. Devam eden araştırmalar, kronokemoterapi ile ilgili bilgi birikimimizi artırarak, bu yaklaşımın gelecekte daha etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği haline gelmesine katkıda bulunabilir. Bu alanda yürütülecek ileri çalışmalar, tedavi zamanlaması stratejilerinin optimizasyonuna ve kişiselleştirilmesine olanak sağlayacaktır. Gelecekte, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarıyla kemoterapinin zamanlaması kişiye özel olarak belirlenebilir, böylece tedavi etkinliği artırılıp toksisite en aza indirilebilir.

### Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finansal Destek  
yoktur.

### Yazar Katkıları

Kavramsallaştırma: Y.S., A.S.Y.S.; Literatür Araştırması: Y.S., A.S.Y.S.; Veri Seçimi ve Değerlendirme: Y.S., A.S.Y.S.; Veri Analizi ve Sentezi: Y.S., A.S.Y.S.; Yazım ve Düzeltme: Y.S., A.S.Y.S., Denetleme: A.S.Y.S.

## KAYNAKLAR

1. Feeney L, Harley IJ, McCluggage WG, Mullan PB, Beirne JP. Liquid biopsy in ovarian cancer: Catching the silent killer before it strikes. *World J Clin Oncol*. 2020;11(11):868-889.
2. Fiorca JV, Roberts WS. Screening for ovarian cancer. *Cancer Control*. 1996;3(2):120-129.
3. Garzon S, Laganà AS, Casarin J, Raffaelli R, Cromi A, Franchi M, et al. Secondary and tertiary ovarian cancer recurrence: what is the best management? *Gland Surg*. 2020;9(4):1118-1129.
4. Ali AT, Al-Ani O, Al-Ani F. Epidemiology and risk factors for ovarian cancer. *Prz Menopauzalny*. 2023;22(2):93-104.
5. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2017: a review of current American cancer society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):100-121.
6. Reilly GP, Gregory DA, Scotti DJ, Lederman S, Neiman WA, Sussman S, et al. A real-world comparison of the clinical and economic utility of OVA1 and CA125 in assessing ovarian tumor malignancy risk. *J Comp Eff Res*. 2023;12(6):e230025.
7. Ledermann JA, Matias-Guiu X, Amant F, Concin N, Davidson B, Fotopoulou C, et al. ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. *Ann Oncol*. 2024 Mar;35(3):248-266.
8. Sellix MT. Circadian clock function in the mammalian ovary. *J Biol Rhythms*. 2015;30(1):7-19.
9. Li HX. The role of circadian clock genes in tumors. *Onco Targets Ther*. 2019;12:3645-3660.
10. Korençić A, Košir R, Bordyugov G, et al. Timing of circadian genes in mammalian tissues. *Sci Rep*. 2014;4:5782.
11. Rashed N, Liu W, Zhou X, Bode AM, & Luo X. The role of circadian gene CLOCK in cancer. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2024;1871(7):119782.
12. Tokunaga H, Takebayashi Y, Utsunomiya H, Akahira J, Higashimoto M, Mashiko M, et al. Clinicopathological significance of circadian rhythm-related gene expression levels in patients with epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(10):1060-70.
13. Yeh CM, Shay J, Zeng TC, Chou JL, Huang TH, Lai HC, et al. Epigenetic silencing of ARNTL, a circadian gene and potential tumor suppressor in ovarian cancer. *Int J Oncol*. 2014 Nov;45(5):2101-7.
14. Zhao L, Tang Y, Yang J, Lin F, Liu X, Zhang Y, et al. Integrative analysis of circadian clock with prognostic and immunological biomarker identification in ovarian cancer. *Front Mol Biosci*. 2023 Jun 20;10:1208132.
15. Fahrenkrug J, Georg B, Hannibal J, Hindersson P, Gräs S. Diurnal rhythmicity of the clock genes Per1 and Per2 in the rat ovary. *Endocrinology*. 2006;147(8):3769-76.
16. Chakrabarti S, Michor F. Circadian clock effects on cellular proliferation: Insights from theory and experiments. *Curr Opin Cell Biol*. 2020 Dec;67:17-26.
17. Munteanu C, Turti S, Achim L, Muresan R, Souca M, Prifti E, Mârza SM, Papuc I. The Relationship between Circadian Rhythm and Cancer Disease. *Int J Mol Sci*. 2024 May 28;25(11):5846.

18. Schernhammer ES, Schulmeister K. Melatonin and cancer risk: does light at night compromise physiologic cancer protection by lowering serum melatonin levels? *Br J Cancer*. 2004 Mar 8;90(5):941-3.
19. Zeng, Y., Guo, Z., Wu, M. et al. Circadian rhythm regulates the function of immune cells and participates in the development of tumors. *Cell Death Discov*. 10, 199 (2024).
20. Printezi MI, Kilgallen AB, Bond MJG, Štibler U, Putker M, Teske AJ, et al. Toxicity and efficacy of chronomodulated chemotherapy: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2022;23(3):e129-e143.
21. García-Costela M, Escudero-Feliú J, Puentes-Pardo JD, San Juan SM, Morales-Santana S, Ríos-Arrabal S, Carazo Á, León J. Circadian Genes as Therapeutic Targets in Pancreatic Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Sep 11;11:638.
22. Klevecz RR, Shymko RM, Blumenfeld D, Braly PS. Circadian gating of S phase in human ovarian cancer. *Cancer Res*. 1987;47(23):6267-71.
23. Sancar A, Lindsey-Boltz L A, Gaddameedhi S, Selby CP, Ye R, Chiou YY, et al. Circadian clock, cancer, and chemotherapy. *Biochemistry*, 2015;54(2), 110-123.
24. Lee, Y. Roles of circadian clocks in cancer pathogenesis and treatment. *Exp Mol Med* 53, 1529–1538 (2021).
25. van den Boogaard WMC, Komninos DSJ, Vermeij WP. Chemotherapy Side-Effects: Not All DNA Damage Is Equal. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 26;14(3):627.
26. Simeone JC, Nordstrom BL, Patel K, Klein AB. Treatment patterns and overall survival in metastatic non-small-cell lung cancer in a real-world, US setting. *Future Oncol*. 2019;15:3491–3502.
27. Haus E, Halberg F, Scheving LE, Pauly JE, Cardoso S, Kühl JF, et al. Increased tolerance of leukemic mice to arabinosyl cytosine with schedule adjusted to circadian system. *Science*. 1972;177(4043), 80-82.
28. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines – Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. V.2. 2013. National Comprehensive Cancer Network Web site. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf) Accessed January 21, 2014
29. Sousa, GFD, Włodarczyk SR, & Monteiro G. Carboplatin: molecular mechanisms of action associated with chemoresistance. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2014; 50(4), 693-701.
30. Peeples, L. Medicine's secret ingredient - it's in the timing. *Nature*. 2018;556, 290–292
31. Yang Y, Adebali O, Wu G, Selby CP, Chiou YY, Rashid N, et al. Cisplatin-DNA adduct repair of transcribed genes is controlled by two circadian programs in mouse tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(21):E4777-E4785.
32. Dun A, Zhao X, Jin X, Wei T, Gao X, Wang Y, et al. Association between night-shift work and cancer risk: Updated systematic review and meta-analysis. *Front. Oncol*. 2020;10, 1006
33. Peeples, L. Medicine's secret ingredient - it's in the timing. *Nature*. 2018;556, 290–292
34. Levi F, Benavides M, Chevelle C, Le Saunier F, Bailleul F, Misset J L, et al. Chemotherapy of advanced ovarian cancer with 4'-O-tetrahydropyranyl doxorubicin and cisplatin: A randomized phase II trial with an evaluation of circadian timing and dose-intensity. *J. Clin. Oncol*. 1990; 8, 705–714
35. Giacchetti S, Dugue PA, Innominato PF, Bjarnason GA, Focan C, Garufi C, et al. Sex moderates circadian chemotherapy effects on survival of patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Ann. Oncol*. 2012;23, 3110–3116
36. Hrushesky, WJ Circadian timing of cancer chemotherapy. *Science*. 1985;228, 73–75.
37. Hrushesky, WJ, and Bjarnason, G. A. Circadian cancer therapy. *J. Clin. Oncol*. 1993; 11, 1403–1417
38. Gallion, HH, Brunetto VL, Cibull M, Lentz SS, Reid G, Soper J T, et al., and Gynecologic Oncology Group Study 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. *J. Clin. Oncol*. 2003;21, 3808–3813
39. Printezi MI, Kilgallen AB, Bond MJG, Štibler U, Putker M, Teske AJ, et al. Toxicity and efficacy of chronomodulated chemotherapy: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2022;23(3):e129-e143.
40. Kireeva G, Gubareva E, Maydin M, Osetnik V, Kruglov S, Panchenko A, et al. Efficacy and Safety of Systemic and Locoregional Cisplatin Chronotherapy in Rats with Ovarian Carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2021;14:3373-3381
41. Kobayashi M, Wood PA, Hrushesky WJM Circadian Chemotherapy for Gynecological and Genitourinary Cancers. *Chronobiol. Int*. 2002;19:237–251.
42. Battaglin F, Chan P, Pan Y, Soni S, Qu M, Spiller ER, et al. Clocking cancer: the circadian clock as a target in cancer therapy. *Oncogene*. 2021;40(18):3187-3200.