

DERLEME MAKALE

Sirkadiyen Ritmin Sağlıktaki Rolü

Başak ÖNEY¹, Çiğdem BALCI¹

ÖZ

Yaklaşık 24 saat süren aydınlık ve karanlık döngüsü, canlıları yaşam ortamlarındaki döngüsel değişikliklere yönlendirir. Canlılar üzerindeki bu döngüsel, fizyolojik, biyokimyasal ve davranışsal etkiler sirkadiyen ritim olarak tanımlanmaktadır. Sirkadiyen sistem, hipotalamusun üst kiyazmatik çekirdeğinde (SCN, *suprachiasmatic nükleus*) yer alan bir merkezi saat ile karaciğer, pankreas, gastrointestinal sistem, iskelet kası ve adipoz doku gibi diğer vücut dokularında bulunan bir dizi periferik saatten oluşmaktadır. Merkezi saat, vücudu ışık veya güneşe göre senkronize edip bunun için öncelikle aydınlık ve karanlık döngüsünü kullanırken periferik saat, SCN'den gelen sinyalleri ve ışık, beslenme, fiziksel aktivite, uyku gibi dış faktörlerden gelen uyarılara karşı oluşturduğu otonom ritim yanıtlarını kullanmaktadır. Sirkadiyen saati etkileyen dış etmenlerden biri olan beslenme, sirkadiyen bir olaydır. Beslenme zamanı, yeterli ve dengeli beslenmek, ana öğünlerdeki makro besin öğelerinin dağılımını ayarlamak sirkadiyen saatler ile metabolizma arasındaki dengenin ve sağlığın bozulmaması için önem taşımaktadır. Işık, melatonin, sıcaklık gibi diğer faktörlerden de etkilenen bu hassas sirkadiyen sistem, modern yaşamla birlikte değişime uğramıştır. Modern yaşamın insanlara gösterdiği vardiyalı çalışma saatleri, gece çalışma ve uzun mesailer, uzun mesafeli uçak seyahatleri, gece yeme sendromu ve uyku bozuklukları içsel ritimde değişiklik yaratabilmektedir. Bu değişimler sirkadiyen saatler arasındaki uyumu bozar ve insülin direnci, obezite, kalp ve damar hastalıkları, kanser ve ruhsal hastalıklar gibi çeşitli hastalıkların riskini artırır. Bu derlemenin amacı, sirkadiyen sistemin işleyişini ve insanlarda etkili olan iç ve dış etmenlerin sirkadiyen ritmi nasıl etkilediğini kavramaktır. Bu çalışmada, beslenme düzeninin ve modern hayatın sonuçlarının sirkadiyen sistemi etkileyerek birçok hastalığın görülme riskini artırdığı, bu alanda yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Sağlığımız ile doğrudan ilişkili olan sirkadiyen sistem, birçok hastalığın meydana gelme oranını azaltmak amacıyla takip edilebilir bir hedef olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Sirkadiyen ritim, Beslenme, Sağlık.

The Role of Circadian Rhythm In Health

Başak ÖNEY¹, Çiğdem BALCI¹

ABSTRACT

The light and dark cycle, which lasts about 24 hours, directs living things to cyclical changes in their living environment. These cyclical, physiological, behavioral effects on the living are defined as circadian rhythms. The circadian system consists of a central clock located in the suprachiasmatic nucleus and a peripheral clock located in other body tissues such as liver, pancreas, skeletal muscle, adipose tissue. The central clock synchronizes the body to the light or the sun. The peripheral clock uses the signals from the SCN and uses the autonomous rhythm responses it creates against stimuli from external factors such as light, nutrition, physical activity, sleep. Nutrition, which is one of the external factors affecting the circadian clock, is a circadian event. Feeding time, adequate and balanced nutrition, adjusting the distribution of macronutrients in main meals are important in order not to deteriorate the health between circadian hours and metabolism. Affected by other factors such as light, melatonin, temperature; this delicate circadian system has changed with modern life. With modern life, shift working hours, long-distance air travel, night eating syndrome have occurred. These can create changes in the inner rhythm. These changes disrupt the harmony between circadian clocks and it increases the risk of various diseases such as insulin resistance, obesity, cardiovascular diseases, cancer and mental diseases. The purpose of this review is to understand the functioning of the circadian system and how external and internal factors that affect the circadian rhythm in humans. In this study, it was explained that the diet and the results of modern life affect the circadian system and increase the risk of many diseases, and the studies in this area were examined. The circadian system, which is directly related to our health, should be a trackable target to reduce the incidence of many diseases.

Keywords: Circadian rhythm, Nutrition, Health.

¹ Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Sorumlu Yazar: Başak ÖNEY

E-posta adresi: dytbasak@gmail.com

Gönderi Tarihi: 20.04.2021

ORCID No: 0000-0003-2695-6978

Kabul Tarihi: 09.06.2021

GİRİŞ

Sirkadiyen kelimesi “circa” (yaklaşık) ve “dies” (gün) kelimelerinden meydana gelerek yaklaşık bir gün anlamını taşımaktadır. Sirkadiyen ritim kavramı ise kendi eksenini etrafında dönen dünyanın 24 saate yakın süren dönüşünün meydana getirdiği aydınlık ve karanlık döngüsünün canlılar üzerinde oluşturduğu döngüsel, fizyolojik, biyokimyasal ve davranışsal etkilerdir (1,2).

Siyanobakterilerden insanlara pek çok canlı, değişen şartlara uyum sağlamak için periyodik değişiklikleri tahmin eder ve sirkadiyen ritimleri kullanarak işlevselliğini günün saatine göre düzenler (3,4). Vücudumuzda bulunan sirkadiyen saatler bu aktiviteler için uygun zamanı algılar ve sindirim, uyku, hormon salgılama, vücut ısısı, kan basıncı gibi temel metabolik olayları uyum içinde yürütür (5). Uyku-uyanıklık döngüsü temelinde gerçekleşen sirkadiyen ritimlerin bozulmaması, iç homeostaz için önemlidir.

Sirkadiyen sistem birbirleri ile ilişkili olan iki ana bölümden oluşur. Bu sistemlerden ilki hipotalamusun üst kiyazmatik çekirdeğinde (SCN, suprakiazmatik nükleus) yer alan merkezi saat; ikincisi ise karaciğer, pankreas, bağırsaklar, iskelet kası ve adipoz doku gibi diğer vücut dokularında

yer alan bir dizi periferik saattir (6). Merkezi saat, vücudu ışık kaynağına göre senkronize eder ve öncelikle aydınlık-karanlık döngüsünü kullanır (7). SCN'nin doğrudan etki ettiği mekanizmalar arasında besin alımı, uyku ve uyanıklık döngüsü, glikoz metabolizması, insülin salınımı, öğrenme ve hafıza gibi mühim metabolik olaylar bulunur. Periferik saat ise, SCN'den gelen sinyalleri ve ışık, beslenme, fiziksel aktivite, uyku gibi dış faktörlerden gelen uyarılara karşı oluşturduğu otonom ritim yanıtlarını kullanarak metabolik olayları denetler. Glikoz ve lipid homeostazı, hormon salınımı, vücudun immün yanıtı ve sindirim olayları gibi iç fizyolojik olaylarla ilgilendir. Saatler arasındaki bu ilişki de iç homeostaz için çok önemlidir (6,8).

Sirkadiyen sistemin organizasyonunu araştırmak için laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan bir çalışmada, merkezi sirkadiyen osilatör ve periferik osilatörler hayvanların beyninden çıkarılıp organ kültürüne yerleştirilmiştir. Deney sonucunda merkezi osilatörün kendi kendine bir süre daha sirkadiyen döngüye devam ettiği görülürken periferik osilatörlerin organ kültüründeki çevresel koşullardan çabuk etkilendiği ve bunlara uyum

sağlayarak sirkadiyen ritimler oluşturduğu görülmüştür (9).

Işık, melatonin, sıcaklık gibi dış faktörlerden etkilenen sirkadiyen sistem, modern yaşamla birlikte değişime uğramıştır. Modern yaşamın insanlara gösterdiği vardiyalı çalışma saatleri, gece çalışma ve uzun mesailer, uzun mesafeli uçak seyahatleri sonucu jet lag, gece yeme sendromu ve uykusuzluk problemleri içsel ritimde değişiklik yaratabilir. Aktivitelerin sirkadiyen saatler ve metabolik ritimlerle uyumunun bozulması insülin direnci, diyabet, obezite, kalp ve damar hastalıkları, kanser ve ruhsal hastalıklar gibi çeşitli hastalıkların görölme riskini arttırmaktadır (3,5).

Bu derlemenin amacı, sirkadiyen sistemin işleyişini ve insanlarda etkili olan iç ve dış etmenlerin sirkadiyen ritmi nasıl etkilediğini kavramaktır. Bu çalışmada, beslenme düzeninin ve modern hayatın sonuçlarının sirkadiyen sistemi etkileyerek birçok hastalığın görölme riskini arttırdığı, bu alanda yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.

2. SİRKADİYEN RİTİM

Organizmaların, günlük ritmik değişimlere adapte olabilmeleri amacıyla kendi fizyolojilerini ve davranışlarını organize eden bir iç zamanlama

sistemleri bulunmaktadır. Bu sistem, organizmanın neredeyse tüm hücresinde bulunabilen biyolojik saatlerden meydana gelmektedir (10).

Memelilerdeki biyolojik saat, başta ışığın ve karanlığın etkisi olmak üzere çevresel sinyallerin yardımıyla 24 saat boyunca faz değiştirir (2,11).

Sirkadiyen ritmi denetleyen ana zamanlayıcı (pacemaker), anterior hipotalamusta yer alan SCN'dir. Miktarca 20.000 ile 100.000 arasında farklılık gösteren hücre ve nöronal hücreler ile yönetici olma görevini sağlayan glial hücrelerden oluşmaktadır (5,12).

2.1 Sirkadiyen Transkripsiyonel-Translasyonel Feed-Back Döngüsü

Sirkadiyen ritimlerin üretilmesi ve sürdürölmesi, 24 saat devam eden transkripsiyonel-translasyonel geribildirim döngüsü temelinde gerçekteşir. Bu ana geri bildirim döngüsü, çekirdek saat genler (clock genler) olan Clock, Bmal 1, Periyod (Per 1-2), Cryptochrome (Cry 1-2) genleri ile düzenlenmektedir (1,8).

3. SİRKADİYEN RİTİMİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Geçmişte insan yaşantısı, gündüz ve gece döngülerine uyum sağlarken günümüz şartlarında bu düzen değişime uğramış ve sirkadiyen ritmi

etkilemiştir. Sirkadiyen sistemdeki bozulmaların en önemli sebebi düzensiz bir yaşam tarzıdır (13,14).

3.1 Işık

Sirkadiyen ritmi etkileyen en önemli faktör, SCN'yi doğrudan etkileyen ışıktır. SCN nöronları, ışık sinyalini retinohipotalamik sistem (RHT) aracılığıyla direkt olarak retina hücrelerinden alır ve kalp, karaciğer, böbrek gibi organlardaki periferik saatleri doğrudan veya dolaylı yollarla düzenler (15,16).

3.2 Melatonin

Pineal bez, SCN'nin ilgilendiği yapılardan biridir. Beyinde bulunan bu yapının görevlerinden en önemlisi, karanlıktan etkilenecek triptofandan melatonin sentezlemektir. Bu olay tüm memelilerde ritmik olarak gerçekleşir (5). Melatoninin salgılanması gece uzunluğuna göre değişim gösterdiğinden melatonin, mevsimsel değişiklikler ile sirkadiyen ritimler arasındaki senkronizasyondan sorumludur (17).

3.3 Sıcaklık

Fibroblast, akciğer, karaciğer ve böbrekleri kapsayan periferik osilatörler bu dış sıcaklık değişimlerine oldukça duyarlıdır (5). Diyet kaynaklı termojenez insanlarda sirkadiyen

çeşitliliği meydana getirir; sabahları en yüksek durumda iken öğleden sonra ve geceye doğru azalır. Bu tür sirkadiyen termojenez, kahvaltıyı atlayan ve akşama doğru daha çok yemek yiyen kişilerin vücut ağırlığındaki artışları açıklar niteliktedir (8,18).

3.4 Jet Lag

Jet lag, zaman dilimleri farklı olan bölgeler arasındaki seyahat (transmeridyan hava yolculuğu) olarak tanımlanır. Bireyin biyolojik saati, varılan ülkenin gece ve gündüz arasındaki farkında, coğrafi saatine, uyku düzenine, yemek yeme ve çalışma saatlerine uyum göstermede zorlanabilmektedir. Uyumsuzluk yaşayan bu kişilerde yorgunluk, uykusuzluk, iştah problemi, mide ve bağırsak problemleri, zaman algısı bozukluğu ve fiziksel ağrılar gibi problemler yaşanabilmektedir (5). Kişinin iç saatinin bundan daha ileri bir saate uyum göstermesi, daha geri bir saate uyum göstermesinden kolaydır. Bundan dolayı batı yönüne doğru yapılan uzun zamanlı seyahatler, doğu yönüne doğru yapılan seyahatlere kıyasla yolcular üzerinde daha az sağlık problemleri oluşturmaktadır (19).

3.5 Vardiyalı Çalışma Durumu

Vardiyalı çalışan bireyler, biyolojik ritmi doğrultusunda dinlenmesi gereken saatlerde aktiftir. Bu durum sirkadiyen ritmin bozulmasına ve melatonin sentezinde kesintilere sebep olur (20). Bu şekilde çalışan bireylerde sindirim problemleri, metabolik hastalıklar, diyabet, kalp ve damar hastalıkları, hipertansiyon, kanser gibi hastalıkların görülme sıklığı yüksektir. Ayrıca sirkadiyen ritimlerdeki bu değişimin bireylerde nöral ve diğer doku hasarlarına sebep olabilecek oksidatif strese yol açabileceği görülmüştür (5,11).

Vardiyalı çalışmanın kilo alımıyla etkisinin incelendiği bir araştırmada, vardiyalı çalışan kişilerin diğerlerine oranla fazla beden kütle indeksine (BKİ) sahip oldukları ve bunun yüksek tansiyon seviyeleri ile metabolik sendromun bazı özelliklerinin görülmesiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (21).

4. SİRKADİYEN RİTİM VE METABOLİZMA

Bütün memelilerde, fizyolojik ve biyolojik olaylar neredeyse tüm açıdan ritmik bir şekilde işlemektedir (22,23). Sirkadiyen düzenlemeler ile metabolik homeostaz yakın bağlantıda olduğu için, sirkadiyen ritim ve metabolizma ilişkisi çift taraflı incelenmelidir (24).

Hormonlar, merkezi sinir sistemi ile metabolik organlar arasındaki etkileşimi düzenlediğinden, metabolik homeostazda önemli ve gereklidir. Bir hormonun hedef doku üzerindeki etkinliğini, hormonun ritmindeki çeşitlilik belirler. Bu, bir haberci molekülün reseptörü ile arasındaki etkileşiminin ve hedef dokunun tepkisinin zaman zaman farklılık göstermesine sebep olmaktadır (17).

İlerleyen yaşa bağlı olarak vücudumuzdaki biyolojik değişimlerin hızı azalmakta, fizyolojik bütünlük bozulmakta ve bunun sonucunda işlev kaybı, bazı sağlık problemleri meydana gelmektedir. Yaşlanmanın diyabet, kalp ve damar hastalıkları, kanser ve nörodejeneratif bozukluklar gibi bazı hastalıklar için ciddi bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (25).

Farklı yaş gruplarındaki fareler ile yapılan bir çalışmada, ilerleyen yaş ile sirkadiyen sistem arasındaki ilişki incelenmiştir. Sonuç olarak, farelerde yaşla birlikte sirkadiyen uyumun azaldığı gösterilmiştir (10).

4.1 Organların Sirkadiyen Ritme Yanıtı

Merkezi zamanlayıcı olan SCN gibi periferik dokuların da kendine özel zamanlayıcıları bulunmaktadır. Bazı periferik saat genleri

sindirim, beslenme ve metabolizmasını, hormonal ve metabolik regülasyonu, iştah ve yeme düzenlemesini, fiziksel faaliyetleri zamanına göre ayarlamaktadır (5,7).

Beyinde SCN'un ritmik hareketlerinden başka kendine özgü gen ekspresyonu osilatörü bulunmaktadır. Glikoz ihtiyacına periferik dokular ihtiyaç anında cevap verirken beyin bu ihtiyacı önceden algılamaktadır, glikoz ve insülin sekresyonu için periferle iletişimi yönetmektedir (26).

Karaciğer merkezi saat tarafından düzenlense de karaciğer genlerinin %80'den fazlası besin alımına verilen yanıtla ritmiktir. Karaciğer glikoz ve lipid metabolizmasında etkin olduğu için bu zamanlayıcılar, metabolik açıdan önem taşımaktadır (3,27).

Adipoz doku, leptin ve adiponektin hormonlarını sirkadiyen sistem ile sentezlemektedir. Leptin hormonu, adiponektine zıt olarak gecenin sabahın erken saatlerinde ve gecenin geç saatlerinde maksimum düzeyde salınmaktadır. Leptin seviyeleri ile yağlanmadaki artış bir ilişkili içindedir (5,28).

İnsülin üretiminde ve kan glikoz dengesinin düzenlenmesinde görevli olan pankreasın da

kendine ait bir saati bulunmaktadır. Yapılan çalışmada Bmal1 ve Per1 saat genlerinin beta hücrelerinde varlığı tespit edilmiştir. Pankreasında saat fonksiyonu bulunmayan mutant farelerde ciddi glikoz intoleransı ve insülin üretiminde bozulmalar görülmüştür (29).

Böbrekler ve sirkadiyen ritim arasındaki ilişki; vücuttaki sıvı hacmi, mineral ve elektrolit dengesini etkilemektedir (30).

Mide ve bağırsaklardaki sindirim ve emilim, memelilerdeki sirkadiyen ritimle bir ilişki halindedir. Bu sirkadiyen ritimler, bağırsaktaki ritmik seyreden saat genleri ve günlük beslenme zamanıyla düzenlenmektedir (12).

5. SİRKADİYEN RİTİM VE BESLENME İLİŞKİSİ

Beslenme zamanı metabolizmayı önemli bir şekilde etkilemektedir ve periferik dokular için potansiyel bir zamanlayıcıdır (7,31). Zamanla kısıtlanmış beslenme modeli veya dengeli bir kahvaltı, periferik dokulardaki sirkadiyen saatleri ciddi bir şekilde etkileyebilir ve bu sayede güçlendirebilirken, alışılmadık saatlerde beslenme veya yüksek yağlı bir diyet bu sirkadiyen saatleri zayıflatabilmektedir (8,32).

5.1 Aralıklı Açlık Diyetlerinde Sirkadiyen Ritmin Rolü

Aralıklı açlık diyetlerinden alternatif gün açlık grubunun (Açlık günlerinde enerji gereksiniminin %25'ini, diğer günlerinde ise %125'ini alan grup) ve zaman kısıtlı beslenme grubunun (Günlük tüm besin alımını sekiz ya da daha az saat ile kısıtlayan ve besinin içeriğini ya da miktarını değiştirmeye ilgili girişimde bulunmayan grup) vücut ağırlığında azalmaya katkısı ve sirkadiyen saatleri etkileyerek metabolik düzenlemeler üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır (33).

5.2 Makro Besin Ögelerin Metabolizmasında Sirkadiyen Kontrol

Karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesi SCN ile kontrol edilmektedir, bu düzenlemede hepatik ve ekstrahepatik dokular da rol almaktadır. Akşam geç saatlerde glikoz toleransının bozulduğu ve gastrointestinal hareketlerin yavaşladığı bilindiğinden, akşam öğününün karbonhidrat açısından yüksek olmaması gerektiği düşünülmektedir (34).

Protein metabolizmasında DNA sentezi ve onarımı, sirkadiyen saatler ile biyolojik olayların düzenlenmesinde önemli bir örnektir. DNA onarımı oksidatif stres üst düzeydeyken artmakta

ve uykuda DNA sentezi azalabilmektedir. Bundan dolayı da sirkadiyen saatin doğru bir şekilde işlenmesi, bu saatler ile ilişkili hücreler için mutasyon riskini en alt düzeyde tutmaktadır (35).

Sirkadiyen saatlerdeki mutasyonun Bmal1 eksikliği, lipid metabolizmasında bozukluklar, hiperlipidemi ve hepatik steatoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (36,37).

Yüksek yağlı diyetin sirkadiyen saat fizyolojisi üzerindeki etkilerini incelemek için bir çalışma yapılmış, 1 hafta süresince yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde merkezi ve periferik saatler arasındaki faz uyumu araştırılmıştır. Sonuç olarak yüksek yağlı diyetin (HFD), sirkadiyen zaman dilimini uzattığı görülmüştür (38).

6. SİRKADİYEN RİTİM ve HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Işık, sıcaklık, melatonin, vardiyalı çalışma saatleri ve gece mesaiyeri, uzun mesafeli uçak seyahatleri, beslenme zamanı gibi dış etmenler sirkadiyen ritmi etkilemektedir. Saatler arasındaki zaman uyumsuzluğu, aktivitelerin sirkadiyen saatler ve metabolik ritimlerle uyumunun bozulması insülin direnci, diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, sindirim sistemi hastalıkları, kanser ve

nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli hastalıkların görülme riskini arttırmaktadır (3,13).

6.1 İnsülin Direnci

Hem pankreas adacık hücrelerinde hem de hedef hücre ve dokularda periferik osilatörler bulunmaktadır. Bunlardan bazıları, insülin sebepli kan glikoz seviyesindeki değişikliklere veya metabolizmanın iştah kontrolü üzerindeki merkezi düzenlemelerine yanıt vermektedir (17,39).

Glikoz tolerans testleri, glikoz toleransındaki sirkadiyen etkiyi belirgin bir şekilde ortaya koymaktadır. Öğle saatlerinde yapılan glikoz yüklemesinden sonra kan şekeri daha düşük konsantrasyonlarda seyretmektedir. Bu durum, gastrointestinal sistemdeki glikoz emiliminin sirkadiyen ritimle olan ilişkisini göstermektedir. Çekirdek saat genindeki mutasyon sonucu görülen Bmal1 kaybı; glikoz ve trigliserit seviyelerindeki günlük değişimleri yavaşlatmakta, glukoneogenezi bozmakta ve glikoz intoleransına sebep olmaktadır. Sirkadiyen saati mutasyona uğrayan farelerde hipoinsülinemi ve hiperglisemi geliştiği görülmüştür (3,5).

6.2 Obezite

Obezite, gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde karşılaşılan ciddi sağlık problemlerindendir. Her

yaş grubundaki kişiler için bir sorundur ve hayat kalitesini, yaşam süresini azaltmaktadır. Bunun yanında kardiyovasküler hastalıkların, diyabet ve tansiyon gibi metabolik hastalıkların, kanser gibi çeşitli hastalıkların görülmesine sebep olmakta hatta ölümlere yol açmaktadır (40,41).

Sirkadiyen ritim; obezitenin gelişiminde ve iştahın düzenlemesinde etkili olan insülin, glukagon, leptin, adiponektin, ve ghrelin hormonlarının salınımında etkilidir. Sirkadiyen saatin yanlış zamanlanması; beslenme, davranış ve fizyoloji arasındaki uyumsuzluğa ve olumsuz sağlık sonuçlarına yol açmaktadır (42). Yapılan bir araştırmada, uykuda az saat geçiren bireylerde leptin ve ghrelin düzeylerinin düştüğü, bu düşüş ile birlikte iştahın yükseldiği görülmüştür. Sonuç olarak kısa uyku zamanının BKİ'deki yükselme ile ilişkili olduğu söylenmektedir (1).

143 katılımcıyla gerçekleştirilen başka bir çalışmada, gece vardiyasında çalışmanın ve geç saatlere kadar süren mesainin obezite ve diyabet riskinde artışa sebep olduğu bulunmuştur. Bunun nedeni, vardiyalı çalışmanın kişileri uyku zamanında yemek yemeye ve aktif olmaya zorlaması, vücut stresindeki artışa yol açmasıdır (43).

Akşam geç saatte yemek yeme ve kahvaltayı atlama alışkanlıklarının obezite prevalansı ile ilişkisinin incelendiği bir çalışma yapılmıştır. Yaşları 40-74 arasında farklılık gösteren toplam 19.687 Japon kadının boyları ve kiloları tespit edilmiş; kişilere akşam yemeğini geç saatte yeme, yatmadan önce bir şeyler atıştırma ve kahvaltayı atlama gibi alışkanlıklarının olup olmadığı sorulmuştur. Çalışmanın sonucunda geç saatte akşam yemeği veya yatmadan önce atıştırmalıklar tüketen kişilerin kahvaltayı atlama eğiliminde olduğu, bunun da ağırlık artışıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (44).

6.3 Kardiyovasküler Hastalıklar

Kalp atımı, gün boyunca çevresel etmenlerdeki değişime fizyolojik olarak uyum göstermektedir. Sirkadiyen saat, günlük aktivitelerle ilişkili olan kardiyak homeostazda önemlidir (5). Çevreden gelen uyaranlar ile sirkadiyen saatler arasında uyumsuzluk olduğu zaman kalp ve damar hastalıklarının meydana gelmesi ve hastalık seyrinin ilerlemesi kaçınılmazdır (45,46).

Sirkadiyen sistemdeki bozulmaların kardiyovasküler hastalıkları etkilemesine kanıt olarak, vardiyalı çalışan işçilerin kardiyak problemler açısından daha fazla risk altında olması

örnek gösterilebilir. Bu konuyla ilgili yapılan bir çalışmada, katılımcı olarak Japon erkek işçiler seçilmiştir. İşçilerin vardiyalı ve vardiyasız çalışmanın kardiyak problemlerin oluşumuna ve ilerleyişine etkisi incelenmiştir. Sonuç olarak vardiyalı çalışan işçilerin vardiyasız çalışan işçilere göre daha yüksek kardiyak problemler yaşayabileceği ve bundan dolayı mortalite risklerinin 2.32 kat kadar yüksek olduğu tespit edilmiştir (47).

6.4 Kanser

Sirkadiyen genlerin, günlük protein salınımını düzenleyen ve sirkadiyen ritimle diğer genlerin salınımını etkileyen saat fonksiyonları bulunmaktadır. Modern yaşamla birlikte meydana gelen sirkadiyen ritimdeki olumsuz değişimler, bu genlerin düzenlenmesinde ve hücre çoğalmasında görevli olan protein salınımında bozulmalara sebep olmaktadır. Bunun sonucunda tümör oluşumu, kanserin ilerlemesi gibi birçok patolojik durum meydana gelmektedir (48).

6.5 Nörodejeneratif Hastalıklar

Uyku-uyanıklık döngüsü ve sirkadiyen ritimleri oluşturan içsel mekanizmalar arasındaki ilişkinin, psikiyatrik bozuklukların nörobiyolojisinde etkili olduğu gösterilmektedir. Sirkadiyen sistem

bozulmaları ile bipolar bozukluk arasında ilişki bulunduğuna dair gözlemler mevcuttur (49,50). Parkinson hastalığının da gün içinde dalgalanmalarla seyrettiği bilinmektedir. Parkinson hastalarında görülen sirkadiyen sistem bozulmaları, hastalığın ilerlemesini arttırabilir. Bunun gibi durumlar, alzheimer hastalığı gibi başka nörodejeneratif bozukluklarda da benzer bir şekilde gözlenmiştir (11).

7. SONUÇ

Bu çalışma sonunda görülmüştür ki geçmişteki insan yaşantısı, gündüz ve gece döngülerine uyum sağlarken günümüz şartlarında bu düzen değişime uğramakta ve sirkadiyen ritim bu yeni düzenden etkilenmektedir. Modern teknoloji ile beraber farklılık gösteren günlük aktiviteler; ışık, beslenme, sıcaklık, fiziksel aktivite, çalışma saatleri gibi çevresel etmenler ve modern yaşam koşulları, bireylerin sirkadiyen ritimlerinde bozulmalara yol açmaktadır. Sirkadiyen sistemdeki bozulmalar ve merkezi saat ile periferik saatler arasındaki uyumsuzluk insülin direnci, diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, sindirim sistemi hastalıkları, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli hastalıkların görülme riskini arttırmaktadır.

Vardiyalı çalışan işçiler, sirkadiyen sistemi bozulan kişilerin başında gelmektedir. Bu kişiler için verilecek beslenme önerileri, sağlıklarının korunması için önemli olacaktır. Gastrointestinal problemleri sıklıkla yaşayan bu kişilerin beslenme programında lif miktarı yüksek besinlerden meyve ve sebzeler, tam tahıllı ürünler, kuru baklagiller mutlaka bulunmalıdır. Basit karbonhidrat kaynakları kan şekerinde düzensizlikler yaratabileceğinden kompleks karbonhidratlara öncelik verilmelidir. İnsan biyolojisi sirkadiyen ritmi gereği gündüz çalışmaya ve gece dinlenmeye göre ayarlanmıştır. Gece çalışan ve geç saatlerde beslenmek zorunda olan kişiler, ağır yemekler yemek yerine kahvaltıda tüketilen besinlere benzer ürünler tercih etmelidir. Mesai başlamadan önce tüketilen öğünlerin proteinden (süt ve süt ürünleri, et/tavuk/balık, yumurta), sağlıklı yağlardan (çiğ kuruyemişler, zeytin, zeytinyağı) ve kompleks karbonhidratlardan (tam tahıllı ekmek, yulaf, bulgur, kuru baklagil) zengin olması, gün içinde kan şekerinin düzenli ve zihinsel işlevlerin etkin olmasına olanak sağlayacaktır.

Uzun süren seyahatler sonucu da sirkadiyen sistemde bozulmalar görüldüğü bilinmektedir. Sirkadiyen ritmin gidilen bölgeye uyum göstermesi

ve jet lag durumunun kişiler üzerinde meydana getirdiği sağlık problemlerinin azaltılabilmesi amacıyla, varılan bölgenin zaman dilimine uyumlu olarak beslenmenin gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Dehidratasyonun yaşanmaması için bol bol sıvı tüketilmesi ve uçuş bitene dek alkollü ve kafeinli içeceklerin tercih edilmemesi yararlı olacaktır.

Nöropeptidler, hormonlar, sitokinler veya salınımlı fizyolojik sistemler üzerinde etkili olan uyarılar için tedavi programlarının düzenlenmesinde, vücudun biyolojik saat sistemine dikkat edilmesi ve bunlara göre düzenlenmesi önem taşımaktadır. Hedeflenen etkinin elde edilebilmesi için en doğru zaman bulunarak tedavi yöntemleri geliştirilebilir ve istenmeyen olumsuz yan etkiler en aza indirilebilir.

Bu derlemede, sirkadiyen sistemin işleyişi ve insanlarda etkili olan dış ve iç etmenlerin sirkadiyen sistemi nasıl etkilediğini açıklanmıştır. Beslenme durumu her yönüyle ele alınmış ve sirkadiyen sistemin bozulmasına yol açan modern hayatın sonuçlarının hastalıklar üzerindeki etkisi, bu alanda yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Sağlığımız ile doğrudan ilişkili olan sirkadiyen

sistem, birçok hastalığın görülme oranını azaltmak amacıyla takip edilebilir bir hedef olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Akbay GD. Sirkadiyen Ritim ve Obezite. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2020;8.
2. Sukumaran S, Almon RR, DuBois DC, Jusko WJ. Circadian rhythms in gene expression: Relationship to physiology, disease, drug disposition and drug action. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010;62(9-10):904-917.
3. Feng D, Lazar MA. Clocks, Metabolism, and the Epigenome. *Molecular Cell.* 2012;47(2):158-167.
4. Gooley J, Saper C. Anatomy of the Mammalian Circadian System. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine.* ; 2005:335-350.
5. Sözlü S, Şanlıer N. Sirkadiyen Ritim, Sağlık ve Beslenme İlişkisi. *Türkiye Klinikleri J Health Sci.* 2017;2(2):100-109
6. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism.* 2018;84:11-27.
7. Yüksel A. Sirkadiyen Ritim İle Yeme Zamanı İlişkisi. *Sağlık Profesyonelleri Araştırma Dergisi.* 2019;1(1):38-43.
8. Oike H, Oishi K, Kobori M. Nutrients, Clock Genes, and Chrononutrition. *Curr Nutr Rep.* 2014;3(3):204-212.
9. Yamazaki S. Resetting Central and Peripheral Circadian Oscillators in Transgenic Rats. *Science.* 2000;288(5466):682-685.
10. Kiyan HF, Kiyan T. Molecular Mechanisms of Aging and Circadian Rhythms. 2019:11.
11. Badar A. Circadian rhythm in health and disease. 2018:2.
12. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and Peripheral Circadian Clocks in Mammals. Published online 2012:20.
13. Aydoğdu GS, Akbulut G. Aralıklı Açlık Diyetleri ve Düşük Karbonhidratlı Diyetlerin Obezite Tedavisindeki Etkisi. *J Nutr Diet.* Published online September 2, 2020:1-9.
14. Gill S, Panda S. A. Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits. *Cell Metab.* 2015;22(5):789-798.
15. Schibler U, Sassone-Corsi P. A Web of Circadian Pacemakers. *Cell.* 2002;111(7):919-922.
16. Apayrı S. Ofislerde aydınlatma tasarımının sürdürülebilirlik açısından mekan tasarımına etkileri, MSc, Haliç Üniversitesi, İstanbul, Türkiye, 2012.
17. Haus E. Chronobiology in the endocrine system. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2007;59(9-10):985-1014.
18. Sheehan TJ, DuBrava S, DeChello LM, Fang Z. Rates of weight change for black and white Americans over a twenty year period. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(4):498-504.
19. Kolla BP, Auger RR. Jet lag and shift work sleep disorders: How to help reset the internal clock. *CCJM.* 2011;78(10):675-684.
20. Laposky AD, Bass J, Kohsaka A, Turek FW. Sleep and circadian rhythms: key components in the regulation of energy metabolism. *FEBS Lett.* 2008;582(1):142-151.
21. Di Lorenzo L, De Pergola G, Zocchetti C, et al. Effect of shift work on body mass index: results of a study performed in 319 glucose-tolerant men working in a Southern Italian industry. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(11):1353-1358.
22. Asher G, Schibler U. Crosstalk between Components of Circadian and Metabolic Cycles in Mammals. *Cell Metabolism.* 2011;13(2):125-137.
23. Bass J, Takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science.* 2010;330(6009):1349-1354.
24. Green CB, Takahashi JS, Bass J. The meter of metabolism. *Cell.* 2008;134(5):728-742.
25. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell.* 2013;153(6):1194-1217.

26. La Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J, Fekkes ML, Buijs RM. A daily rhythm in glucose tolerance: a role for the suprachiasmatic nucleus. *Diabetes*. 2001;50(6):1237-1243.
27. Honma K, Hikosaka M, Mochizuki K, Goda T. Loss of circadian rhythm of circulating insulin concentration induced by high-fat diet intake is associated with disrupted rhythmic expression of circadian clock genes in the liver. *Metabolism*. 2016;65(4):482-491.
28. McCarthy JJ, Andrews JL, McDearmon EL, et al. Identification of the circadian transcriptome in adult mouse skeletal muscle. *Physiol Genomics*. 2007;31(1):86-95.
29. Sadacca LA, Lamia KA, deLemos AS, Blum B, Weitz CJ. An intrinsic circadian clock of the pancreas is required for normal insulin release and glucose homeostasis in mice. *Diabetologia*. 2011;54(1):120-124.
30. Oster H, Damerow S, Hut RA, Eichele G. Transcriptional profiling in the adrenal gland reveals circadian regulation of hormone biosynthesis genes and nucleosome assembly genes. *J Biol Rhythms*. 2006;21(5):350-361.
31. Huang W, Ramsey KM, Marcheva B, Bass J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2133-2141.
32. Yang X, Downes M, Yu RT, et al. Nuclear Receptor Expression Links the Circadian Clock to Metabolism. *Cell*. 2006;126(4):801-810.
33. Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metabolism*. 2016;23(6):1048-1059.
34. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2010;62(9-10):967-978.
35. Edery I. Circadian rhythms in a nutshell. *Physiol Genomics*. 2000;3(2):59-74.
36. Dallmann R, Viola AU, Tarokh L, Cajochen C, Brown SA. The human circadian metabolome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(7):2625-2629.
37. Gavrila A, Peng C-K, Chan JL, Mietus JE, Goldberger AL, Mantzoros CS. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2838-2843.
38. Pendergast JS, Branecky KL, Yang W, Ellacott KLJ, Niswender KD, Yamazaki S. High-fat diet acutely affects circadian organization and eating behavior. *Eur J Neurosci*. 2013;37(8):1350-1356.
39. Shi S, Ansari TS, McGuinness OP, Wasserman DH, Johnson CH. Circadian disruption leads to insulin resistance and obesity. *Curr Biol*. 2013;23(5):372-381.
40. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. Accessed December 30, 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
41. Bray MS, Young ME. Circadian rhythms in the development of obesity: potential role for the circadian clock within the adipocyte. *Obes Rev*. 2007;8(2):169-181.
42. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(5):1930-1935.
43. Shan Z, Li Y, Zong G, et al. Rotating night shift work and adherence to unhealthy lifestyle in predicting risk of type 2 diabetes: results from two large US cohorts of female nurses. *BMJ*. 2018;363:k4641.
44. Okada C, Imano H, Muraki I, Yamada K, Iso H. The Association of Having a Late Dinner or Bedtime Snack and Skipping Breakfast with Overweight in Japanese Women. *Journal of Obesity*. 2019;2019:1-5.
45. Takeda N, Maemura K. Circadian clock and cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2011;57(3):249-256.
46. Lecarpentier Y, Claes V, Duthoit G, Hébert J-L. Circadian rhythms, Wnt/beta-catenin pathway and PPAR alpha/gamma profiles in diseases with primary or secondary cardiac dysfunction. *Front Physiol*. 2014;5:429.
47. Fujino Y, Iso H, Tamakoshi A, et al. A prospective cohort study of shift work and risk of ischemic heart disease in Japanese male workers. *Am J Epidemiol*. 2006;164(2):128-135.
48. Savvidis C, Koutsilieris M. Circadian rhythm disruption in cancer biology. *Mol Med*. 2012;18:1249-1260.
49. Foster RG, Peirson SN, Wulff K, Winnebeck E, Vetter C, Roenneberg T. Sleep and Circadian Rhythm Disruption in Social Jetlag and Mental Illness. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Vol 119. Elsevier; 2013:325-346.
50. Selvi Y, Beşiroğlu L, Aydın A. Kronobiyoloji ve Duygudurum Bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2011;3(3):368-386.