

## Yaygın Anksiyete Bozukluğunda Sabah ve Akşam Serum Melatonin Düzeylerinin Değerlendirilmesi\*

### Evaluation of Morning and Evening Serum Melatonin Levels in Generalized Anxiety Disorder

Meltem Ayyıldız<sup>i</sup>, Zeynep Nil Doğruer Ünal<sup>ii</sup>, Engin Ayyıldız<sup>iii</sup>, Serap Yalın<sup>iv</sup>

<sup>i</sup>Uzm Ecz., Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Bölümü, <https://orcid.org/0009-0000-6212-9086>

<sup>ii</sup>Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Bölümü, <https://orcid.org/0000-0002-4083-0944>

<sup>iii</sup>Uzm. Dr., Toros Devlet Hastanesi, <https://orcid.org/0009-0004-6011-3629>

<sup>iv</sup>Prof. Dr., Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Bölümü, <https://orcid.org/0000-0002-1286-2172>

#### ÖZ

**Amaç:** Melatonin, sirkadiyen ritmin temel düzenleyicilerinden biri olup psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB) ile melatonin arasındaki ilişkiye dair bulgular sınırlı ve yöntemsel olarak heterojendir. Bu çalışmada, YAB hastaları ile sağlıklı kontrollerde sabah ve akşam serum melatonin düzeylerinin karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu kesitsel, gözlemsel hasta-kontrol çalışmasına DSM-5-TR tanı kriterlerine göre YAB tanısı alan 35 hasta ve 50 sağlıklı birey dahil edildi. Venöz kan örnekleri sabah saat 10:00 ve akşam saat 22:00'de farklı katılımcı gruplarından elde edildi. Serum melatonin düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Gruplar arası karşılaştırmalarda Welch düzeltilmeli bağımsız örneklem t-testi kullanıldı.

**Bulgular:** Sabah melatonin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,183$ ). Akşam ölçümlerinde gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,053$ ). Kontrol grubunda sabah-akşam farkı anlamlı iken ( $p=0,01$ ), YAB grubunda anlamlı bulunmadı ( $p=0,71$ ). Gruplar arasında  $\Delta$  değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,03$ ).

**Sonuç:** YAB hastalarında mutlak serum melatonin düzeyleri sağlıklı bireylerden farklı bulunmamıştır. Bununla birlikte kontrol grubunda gözlenen fizyolojik akşam artışının YAB grubunda belirgin olmaması, sirkadiyen melatonin organizasyonunda olası bir farklılığa işaret edebilir. Bu bulgunun birey içi tekrarlı ölçümler ve çok zamanlı örnekleme içeren ileri çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Yaygın anksiyete bozukluğu, Melatonin, Sirkadiyen ritim, Serum melatonin düzeyi, Hasta-kontrol çalışması

#### ABSTRACT

**Objective:** Melatonin is a key regulator of circadian rhythm and has been suggested to be associated with psychiatric disorders. Evidence regarding the relationship between melatonin and generalized anxiety disorder (GAD) remains limited and methodologically heterogeneous. This study aimed to compare morning and evening serum melatonin levels in patients with GAD and healthy controls.

**Materials and Methods:** This cross-sectional, observational case-control study included 35 patients diagnosed with GAD according to DSM-5-TR criteria and 50 healthy individuals. Venous blood samples were collected at 10:00 AM and 10:00 PM from different participant groups. Serum melatonin levels were measured using the ELISA method. Between-group comparisons were performed using the Welch-corrected independent samples t-test.

**Results:** No significant difference was observed between groups in morning melatonin levels ( $p=0.183$ ). Evening measurements also showed no statistically significant difference between groups ( $p=0.053$ ). A significant morning-evening difference was observed in the control group ( $p=0.01$ ), whereas no significant difference was found in the GAD group ( $p=0.71$ ). A statistically significant difference in  $\Delta$  values was observed between the groups ( $p=0.03$ ).

**Conclusion:** Absolute serum melatonin levels in patients with generalized anxiety disorder (GAD) were not found to differ from those of healthy individuals. However, the absence of the physiological evening increase observed in the control group may indicate a potential alteration in circadian melatonin organization in the GAD group. This finding should be confirmed by further studies involving repeated within-subject measurements and multi-time-point sampling.

**Keywords:** Generalized anxiety disorder, Melatonin, Circadian rhythm, Serum melatonin level, Case-control study

\*Lokman Hekim Dergisi 2026;16(2):619-625

DOI: 10.31020/mutfd.1899337

e-ISSN: 1309-8004

Geliş Tarihi – Received: 27 Şubat 2026; Kabul Tarihi- Accepted: 3 Mayıs 2026

İletişim- Correspondence Author: Zeynep Nil Doğruer Ünal <nildogruer@mersin.edu.tr>

Etik onay: Mersin Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı (Tarih: 11/01/2018, Sayı: 2018/25)



Bu derginin içeriği Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License kapsamında lisanslanmıştır.

## Giriş

Melatonin, pineal bezden salgılanan ve ışık–karanlık döngüsüne duyarlı olarak değişim gösteren bir indolamindir. Sirkadiyen ritmin düzenlenmesi ve uyku–uyanıklık döngüsünün kontrolünde temel rol oynar.<sup>1,2</sup> Ayrıca antioksidan, antiinflamatuvar ve nöroprotektif özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>1,3,4</sup>

Sirkadiyen ritim bozukluklarının başta majör depresyon ve bipolar bozukluk olmak üzere çeşitli psikiyatrik hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir.<sup>5,6</sup> Melatoninin nöroendokrin ve psikonöroimmün mekanizmalar aracılığıyla emosyonel düzenleme süreçlerine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir.<sup>7-9</sup>

Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB), DSM-5-TR'de en az altı ay süren, aşırı ve kontrol edilmesi güç kaygı ile karakterize kronik bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır.<sup>10</sup> YAB'nin patofizyolojisinde nörotransmitter sistemlerinin yanı sıra hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) aks düzensizliği ve stres yanıt mekanizmalarının rol oynayabileceği bildirilmektedir.<sup>11,12</sup> Uyku bozukluklarının YAB'de sık görülmesi ve insomnia ile anksiyete belirtileri arasındaki çift yönlü ilişki, sirkadiyen sistemin klinik önemini desteklemektedir.<sup>13,14</sup> Ayrıca kronotip özellikleri ve sirkadiyen ritim düzensizliklerinin psikiyatrik belirti şiddetiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir. YAB riski olan akşamcıl tiplerde, anksiyete belirtilerinin özellikle akşam saatlerinde daha da kötüleştiği ve bu bireylerin sabah saatlerinde günlük aktivitelere katılımında daha fazla zorlandığı gözlemlenmiştir.<sup>15</sup>

Melatoninin kortizol sekresyonu ile ters fazlı bir ilişki içinde olduğu ve ayrıca GABAerjik iletim üzerinde modülatör etkiler gösterebildiği ve anksiyolitik özellikler taşıyabileceği öne sürülmektedir.<sup>16,17</sup> Güçlü antioksidan kapasitesi göz önüne alındığında, melatoninin artmış oksidatif stres ile ilişkili psikiyatrik durumlarda nöroprotektif rol oynayabileceği düşünülmektedir.<sup>2,15</sup>

Anksiyete bozuklukları ve diğer duygu durum bozukluklarında melatonin ölçümleri, kullanılan biyolojik örnek türü, örnekleme sıklığı ve çevresel kontrollerin eksikliği nedeniyle literatürde belirgin bir yöntemsel heterojenite sergilemektedir.<sup>6,9,18</sup> Gündüz salya melatonin düzeyleri ile anksiyete belirtileri arasında ilişki bildiren çalışmalar literatürde mevcuttur.<sup>19</sup> Ancak, bildiğimiz kadarıyla, İngilizce ve Türkçe literatürde, DSM-5-TR tanımlı YAB hastalarında serum melatonin düzeylerini hasta–kontrol tasarımıyla ve farklı zaman noktalarında değerlendiren kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma, YAB hastalarında serum melatonin düzeylerinin farklı zaman noktalarında değerlendirilmesi yoluyla, melatonin sekresyonunun sirkadiyen paternine ilişkin mevcut sınırlı literatüre katkı sağlamayı ve bu alandaki yöntemsel heterojeniteye alternatif bir yaklaşım sunmayı amaçlamaktadır.

## Gereç ve Yöntem

### Çalışma Tasarımı ve Katılımcılar

Bu çalışma kesitsel, gözlemsel ve hasta–kontrol tasarımında planlandı. Araştırma, Mersin Toros Devlet Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran bireylerle gerçekleştirildi.

Hasta grubuna, DSM-5-TR tanı kriterlerine göre ilk kez YAB tanısı almış, eşlik eden başka bir psikiyatrik hastalığı bulunmayan, psikiyatrik ilaç ve/veya melatonin içeren preparat kullanmayan ve herhangi bir kronik sistemik hastalığı olmayan bireyler dahil edildi. Kontrol grubunu ise YAB veya başka bir psikiyatrik tanı almamış, psikiyatrik ilaç ve/veya melatonin preparatı kullanmayan, kronik hastalığı bulunmayan ve klinik değerlendirme sonucunda sağlıklı olduğu belirlenen bireyler oluşturdu. Eşlik eden psikiyatrik hastalık varlığı, kronik sistemik hastalık öyküsü ile psikiyatrik ilaç veya melatonin kullanımı dışlanma kriterleri olarak kabul edildi.

Çalışmaya toplam 35 YAB hastası ve 50 sağlıklı kontrol bireyi dahil edildi.

Çalışma, Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (11/01/2018 tarih, 2018/25 sayı). Tüm katılımcılardan çalışmaya dahil edilmeden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Araştırma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütüldü.

### Örnekleme ve Melatonin Ölçümü

Katılımcılardan venöz kan örnekleri sabah saat 10:00 ve akşam saat 22:00 olmak üzere iki ayrı zamanda alındı. Sabah ve akşam örnekleri bağımsız katılımcı alt gruplarından elde edilmiş olup birey içi tekrarlı ölçüm yapılmadı. Bu nedenle sabah ve akşam ölçümleri birey içi sirkadiyen değişimi değerlendirmemekte, grup düzeyinde zaman noktaları arasındaki ortalama farkı yansıtmaktadır.

Kontrol grubunda sabah örnekleme 7 kadın ve 10 erkekten (n=17), akşam örnekleme 14 kadın ve 19 erkekten (n=33); hasta grubunda sabah örnekleme 10 kadın ve 7 erkekten (n=17), akşam örnekleme 10 kadın ve 8 erkekten (n=18) gerçekleştirildi.

Alınan kan örnekleri uygun koşullarda santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve analiz edilinceye kadar  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

Serum melatonin düzeyleri ticari bir ELISA kiti kullanılarak ölçüldü (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit for Melatonin [MT], Cloud-Clone Corp., CEA908Ge, 96 test, Katy, TX, ABD; üretim yeri: Çin). Ölçümler üretici firmanın talimatlarına uygun olarak gerçekleştirildi. Absorbans değerleri Thermo Scientific marka mikropilaya okuyucu ile ölçüldü ve sonuçlar pg/mL cinsinden ifade edildi.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda varyans homojenliği dikkate alınarak bağımsız örneklem t-testi (Welch düzeltmeli) kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) olarak sunuldu.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sabah–akşam değişim ( $\Delta$ ) değeri, ilgili zaman noktalarındaki grup ortalamaları arasındaki fark (akşam ölçümü – sabah ölçümü) olarak hesaplandı. Sabah ve akşam örneklerinin bağımsız alt gruplardan elde edilmiş olması nedeniyle bu değer birey içi sirkadiyen amplitüdü değil, grup düzeyindeki ortalama farkı ifade etmektedir. Cinsiyet dağılımı açısından sabah ve akşam alt gruplarında gruplar arasında farklılıklar Fisher exact test ile değerlendirildi. İstatistiksel analizler SPSS yazılımı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi.

### Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 85 kişinin, 35'i YAB tanısı almış hasta, 50'si sağlıklı kontrol grubunu oluşturdu. Katılımcıların demografik özellikleri **Tablo 1**'de sunulmuştur.

**Tablo 1.** Sabah ve akşam ölçümlerine göre hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

Özellik	Kontrol Sabah (n=17)	Hasta Sabah (n=17)	p	Kontrol Akşam (n=33)	Hasta Akşam (n=18)	p
Yaş (Ort $\pm$ SS)	37,41 $\pm$ 11,90	45,12 $\pm$ 10,28	0,051	30,88 $\pm$ 8,44	46,61 $\pm$ 9,25	<0,001
Kadın, n (%)	7 (41,2)	10 (58,8)	0,486*	14 (42,4)	10 (55,6)	0,565*
Erkek, n (%)	10 (58,8)	7 (41,2)		19 (57,6)	8 (44,4)	

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) ve sayı (%) olarak sunulmuştur. Sürekli değişkenler için Welch düzeltmeli bağımsız örneklem t-testi, kategorik değişkenler için Fisher exact testi kullanılmıştır.

\*Fisher exact test (cinsiyet dağılımı için hesaplanmıştır).

$p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Sabah alt grubunda yaş ortalaması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,051$ ).

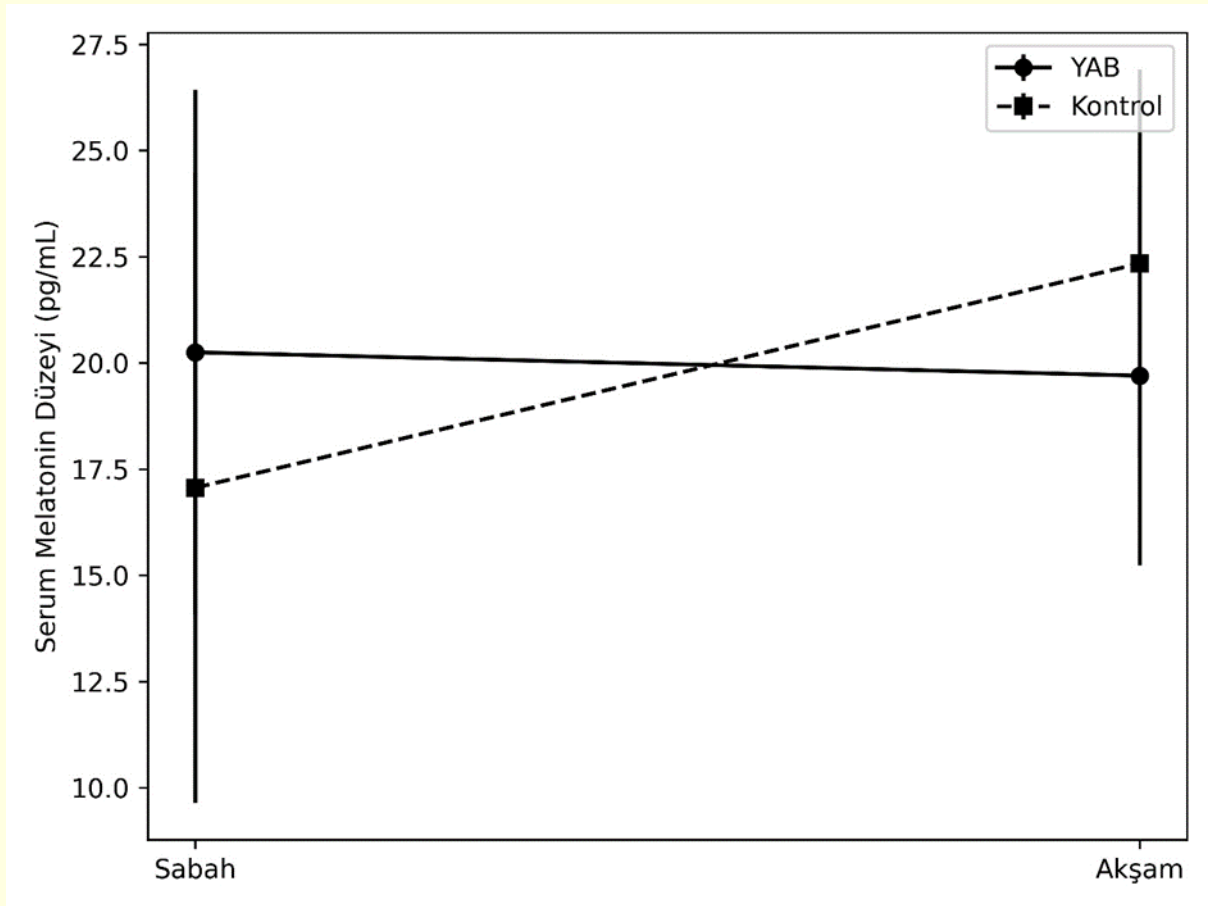
Akşam alt grubunda ise hasta grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,001$ ).

Cinsiyet dağılımı açısından sabah ve akşam alt gruplarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sabah:  $p=0,486$ ; akşam:  $p=0,565$ ).

Sabah saat 10:00'da ölçülen ortalama serum melatonin düzeyi YAB grubunda  $20,25\pm 6,18$  pg/mL, kontrol grubunda  $17,06\pm 7,42$  pg/mL olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,183$ ) (**Şekil 1**).

Akşam saat 22:00'de yapılan ölçümlerde YAB grubunda ortalama melatonin düzeyi  $19,70\pm 4,46$  pg/mL, kontrol grubunda  $22,34\pm 4,57$  pg/mL olarak belirlendi. Bu fark istatistiksel anlamlılığa düzeyine ulaşmadı ( $p=0,053$ ) (**Şekil 1**).

Sabah–akşam değişim analizinde kontrol grubunda ortalama  $5,28$  pg/mL artış saptandı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,01$ ). YAB grubunda ortalama değişim  $-0,55$  pg/mL olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,71$ ). Gruplar arasında sabah–akşam değişim ( $\Delta$ ) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,03$ ).



**Şekil 1.** Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) ve kontrol gruplarında sabah (10:00) ve akşam (22:00) serum melatonin düzeylerinin karşılaştırılması.

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) olarak sunulmuştur. Sabah ve akşam ölçümleri bağımsız katılımcı alt gruplarından elde edilmiştir.

## Tartışma

Bu çalışmada, YAB tanılı bireyler ile sağlıklı kontrollerde sabah ve akşam serum melatonin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Mutlak sabah ve akşam melatonin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, sabah–akşam değişim ( $\Delta$ ) analizinde, kontrol grubunda gözlenen anlamlı akşam artışının YAB grubunda izlenmemesi çalışmanın en dikkat çekici bulgusudur.

Melatonin, sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde merkezi rol oynayan ve aynı zamanda nöroimmün, antioksidan ve nöroprotektif etkiler gösteren bir hormondur.<sup>1,2</sup> Sirkadiyen sistem ile emosyonel düzenleme ağları arasında çift yönlü bir ilişki bulunduğu bilinmektedir. Özellikle majör depresyon ve bipolar bozuklukta melatonin sekresyon paterninde değişiklikler ve faz kaymaları tanımlanmıştır.<sup>4,5</sup> Güncel çalışmalar, melatoninin yalnızca uyku düzenleyici bir molekül olmadığını, aynı zamanda psikonöroimmün mekanizmalar aracılığıyla psikiyatrik süreçlerle etkileşim içinde olabileceğini vurgulamaktadır.<sup>3,6</sup>

Melatoninin fizyolojik olarak akşam saatlerinde artış göstermesi sirkadiyen sistemin temel özelliklerinden biridir.<sup>1,13</sup> Çalışmamızda kontrol grubunda gözlenen anlamlı akşam artışı bu fizyolojik paterni yansıtmaktadır. Buna karşılık YAB grubunda bu artışın belirgin olmaması, melatonin sekresyon ritminde bir düzenlenme farklılığı olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, mutlak düzeylerden ziyade sirkadiyen organizasyonun etkilenmiş olabileceğine işaret etmektedir.

Sirkadiyen ritim ile psikiyatrik belirtiler arasındaki ilişkinin yalnızca biyolojik saat düzeyinde değil, bireysel kronotip özellikleri üzerinden de şekillenebileceği bildirilmektedir. Özellikle akşamcıl kronotipe sahip bireylerde anksiyete belirtilerinin daha şiddetli seyredebileceği ve gün içi semptom dalgalanmalarının daha belirgin olabileceği gösterilmiştir.<sup>15,20</sup> Bu bağlamda, çalışmamızda YAB grubunda gözlenen akşam saatlerine özgü fizyolojik melatonin artışının belirgin olmaması, yalnızca hormonal sekresyon farklılığını değil, aynı zamanda sirkadiyen tercih ve organizasyondaki olası değişimleri de yansıtıyor olabilir.

Literatürde sirkadiyen ritim düzensizliklerinin psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğu bildirilmektedir.<sup>4,6</sup> Özellikle anksiyete bozukluklarında, uyku bozuklukları ve ritim kaymaları sık görülmekte olup, insomnia ile anksiyete belirtileri arasında çift yönlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Uyku bozukluklarının YAB'de sık görülmesi, sirkadiyen sistemin bu bozuklukta klinik açıdan önemli olabileceğini düşündürmektedir.<sup>10,11</sup> Ayrıca kronotip farklılıklarının ve sirkadiyen ritim düzensizliklerinin anksiyete belirtileriyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir.<sup>12</sup> Çalışmamızda kontrol grubunda gözlenen fizyolojik akşam artışının YAB grubunda belirgin olmaması, YAB hastalarında melatonin sekresyon paterninde veya sirkadiyen yanıt organizasyonunda bir farklılık olabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca YAB'de stres yanıt sistemlerinin rol oynadığı bilinmektedir.<sup>8,9</sup> Melatoninin kortizol ile ters fazlı ilişki göstermesi ve HPA aks aktivitesini modüle edebildiği gösterilmiştir.<sup>13</sup> Çalışmamızda gözlenen  $\Delta$  farkının, nöroendokrin düzeyde bir ritim organizasyon farklılığını yansıtıyor olabileceğini düşündürmektedir.

Anksiyete bozuklukları ile melatonin düzeyleri arasındaki ilişkiye dair çalışmalar yönetsel açıdan farklılıklar göstermektedir. Farklı biyolojik örnek türleri, ölçüm zamanları ve tanı grupları kullanılmıştır.<sup>16,17</sup> Gündüz salya melatonin düzeylerinin anksiyete belirtileri ile ilişkili olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>19</sup> Ancak bildiğimiz kadarıyla, DSM-5-TR tanılı YAB hastalarında sabah ve gece serum melatonin düzeylerini hasta–kontrol tasarımıyla karşılaştıran bir klinik çalışma literatürde yer almamaktadır. Bu yönüyle çalışmamız, zamanlama temelli serum ölçümü kullanması bakımından özgün bir katkı sunmaktadır. Bulgularımız, YAB tanısında mutlak melatonin düzeylerinden ziyade sirkadiyen değişim deseninin değerlendirilmesinin daha ayırt edici olabileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte, akşam alt grubunda hasta grubunun yaş ortalamasının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olması, melatonin sekresyonu üzerinde potansiyel bir karıştırıcı değişken oluşturmuş olabilir ve bulguların yorumlanmasında bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca ölçümlerin birey içi tekrarlı olarak yapılmamış olması çalışmanın önemli sınırlılıklarından biridir.

Sonuç olarak, bu çalışma YAB hastalarında serum melatonin düzeylerinin sağlıklı bireylerden anlamlı düzeyde farklı olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte kontrol grubunda gözlenen fizyolojik akşam artışının YAB grubunda belirgin olmaması, sirkadiyen melatonin organizasyonunun YAB bağlamında farklılaşabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, YAB'de melatonin sekresyon paterninin niceliksel düzeylerden ziyade ritmik organizasyon bağlamında değerlendirilmesinin daha açıklayıcı bir yaklaşım sunabileceğini göstermektedir.

Gelecekte yapılacak daha geniş örneklemler ve çok zamanlı ölçümler içeren çalışmalar, sekresyon başlangıç zamanı, pik düzeyi ve amplitüd gibi sirkadiyen parametrelerin ayrıntılı analizini mümkün kılabilir. Ayrıca kronotip özelliklerinin, objektif uyku parametrelerinin ve yaş gibi potansiyel karıştırıcı değişkenlerin eş zamanlı değerlendirilmesi, YAB'de sirkadiyen organizasyonun daha kapsamlı biçimde anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

### **Bilgi**

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı'nda Mart 2019 tarihinde onaylanan "Yaygın Anksiyete Bozukluğu ve Melatonin Düzeylerinin İlişkisi" başlıklı yüksek lisans tezinden türetilmiştir.

Çalışmanın istatistiksel hesaplamalarına olan katkısından dolayı Sema Erden Ertürk'e, çalışmaya dahil edilen bireyler için Toros Devlet Hastanesi Psikiyatri Bölümü çalışanlarına teşekkür ediyoruz.

### **Etik Kurul Onayı**

Mersin Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 11/01/2018 tarih 2018/25 sayısı ile etik kurul izni alınmıştır.

### **Araştırmacı Katkı Oranı Beyanı**

Meltem Ayyıldız: Fikir/kavram, tasarım, denetleme/danışmanlık, veri toplama ve/veya işleme, analiz ve/veya yorum, kaynak taraması, kaynak sağlama.

Zeynep Nil Doğruer Ünal: Fikir/kavram, tasarım, analiz ve/veya yorum, kaynak taraması, makalenin yazımı.

Engin Ayyıldız: Tasarım, veri toplama ve/veya işleme, kaynak taraması.

Serap Yalın: Kaynak taraması, makalenin yazımı, eleştirel inceleme.

### **Kaynaklar**

1. Hattori A, Suzuki N. Receptor-mediated and receptor-independent actions of melatonin in vertebrates. *Zool Sci* 2024;41(1):105-16. DOI: <https://doi.org/10.2108/zs230057>
2. Sharo H, Amann Y, Woźniak S. The negative effect on human health due to disruption of circadian rhythm in modern times. *Med J Cell Biol* 2024; 12 (1): 21-5. DOI: 10.2478/acb-2024-0002
3. Asefy Z, et al. Melatonin hormone as a therapeutic weapon against neurodegenerative diseases. *Cell Mol Biol* 2021;67(3):99-105. DOI: <http://dx.doi.org/10.14715/cmb/2021.67.3.13>
4. Ikram M, et al. Melatonin as a Potential Regulator of Oxidative Stress, and Neuroinflammation: Mechanisms and Implications for the Management of Brain Injury-Induced Neurodegeneration. *J Inflamm Res* 2021;14:6251-64. DOI: 10.2147/JIR.S334423.
5. Hickie IB, Crouse JJ. Sleep and circadian rhythm disturbances: plausible pathways to major mental disorders?. *World Psychiatry* 2024; 23:150-1. DOI: 10.1002/wps.21154
6. Geoffroy P, Maruani J. Chronobiology of Mood Disorders: The Role of the Biological Clock in Depression and Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* 2025; 98:830-41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2025.05.005>.

7. Bitzer-Quintero OK, et al. Psycho-Neuro-Endocrine-Immunology: A Role for Melatonin in This New Paradigm. *Molecules* 2022;27(15):4888. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27154888>
8. Won E, Na K-S, Kim Y-K. Associations between Melatonin, Neuroinflammation, and Brain Alterations in Depression. *Int J Mol Sci* 2022; 23(1):305. DOI: 10.3390/ijms23010305
9. Tonon AC, et al. Melatonin and Depression: A Translational Perspective From Animal Models to Clinical Studies. *Front. Psychiatry* 2021;12:638981. DOI: 10.3389/fpsyt.2021.638981
10. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Text Revision (DSM-5-TR). Washington (DC): American Psychiatric Association; 2022. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
11. Tafet GE, Nemeroff CB. The links between stress and depression: Psychoneuroendocrinological perspectives. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2016;28(2):77-88. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.15030053
12. Zanoaga MD, et al. Brainwide Mendelian Randomization Study of Anxiety Disorders and Symptoms. *Biol Psychiatry* 2024;15;95(8):810-17. DOI: 10.1016/j.biopsych.2023.11.006
13. Peng J, et al. Temporal network of experience sampling methodology identifies sleep disturbance as a central symptom in generalized anxiety disorder. *BMC Psychiatry* 2024;24(241):2-11. DOI: 10.1186/s12888-024-05698-z
14. Amini SN, et al. Beyond cognition and sleep: Stop the domino effect. *J Exp Clin Med* 2023;40(1): 132-149. DOI: 10.52142/omujecm.40.1.28
15. Cox RC, et al. Diurnal variation in anxiety and activity is influenced by chronotype and probable anxiety-related disorder status. *Psychiatry Res* 2024;338(116006): 1-10. DOI: 10.1016/j.psychres.2024.116006
16. Zisapel N, Tarrasch R, Laudon M. The relationship between melatonin and cortisol rhythms: clinical implications of melatonin therapy. *Drug Dev Res* 2025;65:119-25. DOI: <https://doi.org/10.1002/ddr.20014>
17. Cardinali DP, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin's Benefits and Risks as a Therapy for Sleep Disturbances in the Elderly: Current Insights. *Nat Sci Sleep* 2022;14(14):1843-55. DOI: 10.2147/NSS.S380465
18. Lyman KM, McClung CA. Keeping time: investigating the relationship between circadian rhythm and mood disorders via precise circadian measurement techniques. *Research Directions: Depression* 2025;2(e6):1-8. DOI: 10.1017/dep.2025.10002
19. Harsanyi S, Kupcova I, Csobonyeiova M, Klein M. Salivary hormones in depression: the future in diagnosis and treatment. *Ann Gen Psychiatry* 2025; 24(9): 1-11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12991-025-00548-y>
20. Axelsson J, Balter LJ. Associations between chronotype and psychiatric symptoms across the adult lifespan. *Transl Psychiatry* 2025;15(522):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-025-03782-w>