

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

**İNSOMNİA TANILI BİREYLERDE VE GECE VARDİYASINDA
ÇALIŞAN SAĞLIK PERSONELLERİNDE *PERIOD* AİLESİ
GENLERİNDEN *PER1*, *PER2* VE *PER3* GENLERİNİN
EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Hazırlayan
Rabia EMEKLİ

Danışman
Prof. Dr. Munis DÜNDAR

Yüksek Lisans Tezi

ARALIK 2018
KAYSERİ

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

İNSOMNİA TANILI BİREYLERDE VE GECE VARDİYASINDA
ÇALIŞAN SAĞLIK PERSONELLERİNDE *PERIOD* AİLESİ
GENLERİNDEN *PER1*, *PER2* VE *PER3* GENLERİNİN
EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Hazırlayan
Rabia EMEKLİ

Danışman
Prof. Dr. Munis DÜNDAR

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TYL-2018-8086 kodlu proje ile desteklenmiştir.

ARALIK 2018
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı

İmza:

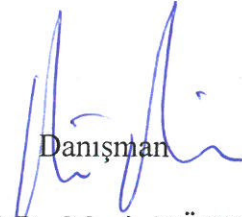
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI

“İnsomnia tanılı bireylerde ve gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinde *PERIOD* ailesi genlerinden *PER1*, *PER2* ve *PER3* genlerinin ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması” adlı Yüksek Lisans tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Rabia EMEKLİ

İmza



Prof. Dr. Munis DÜNDAR

İmza



Tıbbi Genetik AD Başkanı

Prof. Dr. Munis DÜNDAR

İmza

Prof. Dr. Munis DÜNDAR danışmanlığında Rabia EMEKLİ tarafından hazırlanan “İnsomnia tanılı bireylerde ve gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinde *PERIOD* ailesi genlerinden *PER1*, *PER2* ve *PER3* genlerinin ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Genetik Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

21.12.2018

JÜRİ:

Danışman : Prof. Dr. Munis DÜNDAR

(Erciyes Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı)

Üye : Doç. Dr. Sevda İSMAİLOĞULLARI

(Erciyes Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı)

Üye : Doç. Dr. Şehime Gülsün TEMEL

(Bursa Uludağ Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı)

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun..... tarih vesayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

.....

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Aykut ÖZDARENDELİ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisansımın başlangıcından bitişine kadar bilgisini ve desteğini esirgemeyen, her zaman bana karşı hoşgörülü, sabırlı ve güler yüzlü davranan, ayrıca tez konumun belirlenmesinde ve sonuçlanmasında yardımcı olan danışman hocam sayın Prof. Dr. Munis DÜNDAR' a;

Çalışmama destek veren ve çalışma grubunun oluşmasında bana yardımcı olan Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı' nda görevli sayın Doç. Dr. Sevda İSMAİLOĞULLARI ve çok kıymetli ekibine;

Erciyes Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında görev yapan bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen ve bir aile ortamı oluşturan çok kıymetli hocalarım sayın Prof. Dr. Çetin SAATÇİ ve Prof. Dr. Yusuf ÖZKUL' a ve tüm Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ailesine;

İstatistik çalışmalarım da dâhil tezimin her bölümünde bana yardımcı olan ve her zaman vakit ayıran sayın Dr. Ruslan BAYRAMOV' a;

Tez çalışmamla alakalı her konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen bölüm doktorlarımızdan sayın Dr. Muhammet Ensar DOĞAN' a;

Tezimin laboratuvar çalışmalarında bana yardım eden ve bilgi birikimini esirgemeyip, her konuda sabırla yardımcı olmaya çalışan Phd. Hilal AKALIN' a;

Çalışmamın gerek laboratuvar kısmında, gerek evrak kısmında yardımcı olan ve her zaman desteğini hissettiğim; sabırlı, hoş görülü ve iyi niyetli yaklaşımından dolayı Phd. Nazife TAŞÇIOĞLU' na;

Çalışma grubundaki gönüllü ve hasta bireylerden periferik kan alma işlemlerinde yardımını esirgemeyen bölüm hemşiremiz Selma Gül ÜSTÜNEL' e ve tezimin evrak boyutunda yardımcı olan bölüm sekreterlerimiz Özgül ÖZBEK ve Özlem DOĞAN' a;

Gece vardiyası grubuna katılmış olan Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Polikliniklerinde çalışan ve gönüllü olarak kan veren bütün sağlık personellerine; kontrol ve hasta grubunu oluşturan herkese;

Sorduğum bütün sorulara sabırla cevap veren ve tez çalışmamda her koşulda bana yardımcı olan bölüm arkadaşım Sercan KENANOĞLU' na;

Lisans eğitimimde tanıştığım ve ilk tanıştığım günden beri yanımda olan, yapabileceğimden bir an bile şüphe etmeyen ve bana her zaman güvenip bunu hissettiren dostum Çiğdem OSMANOĞLU ÖZTÜRK' e; ümitsizliğe kapıldığım her anda yanımda olan ve bana destek veren arkadaşlarım Eda NAMALDI ve Esra BALGÜNEŞ' e;

Bugüne kadarki bütün eğitim-öğretim hayatımda emeği olan çok değerli hocalarıma;

Ablaları olduğum için beni çok şanslı hissettiren ve her zaman bana destek olup yanımda olan kız kardeşlerim Seda ve Ayşe EMEKLİ' ye çok teşekkür ederim.

Ve son olarak haklarımı hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, benim ben olmama sebep olan maddi manevi desteklerini esirgemeyen ve bana her koşulda güvenen, beni hiç yalnız bırakmayan, varlıklarıyla beni mutlu eden sevgili anne ve babama sonsuz teşekkür ederim.

Rabia EMEKLİ

Kayseri, Aralık 2018

İNSOMNİA TANILI BİREYLERDE VE GECE VARDİYASINDA ÇALIŞAN SAĞLIK PERSONELLERİNDE *PERİOD AİLESİ* GENLERİNDEN *PER1*, *PER2* VE *PER3* GENLERİNİN EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Rabia EMEKLİ

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Aralık 2018

Danışman: Prof. Dr. Munis DÜNDAR

ÖZET

Uyku, yaşamın başlangıcından sonuna kadar tüm canlılar için vazgeçilemeyecek en temel yaşam koşullarından biridir. Tüm canlılarda uykuyu düzenleyen bir mekanizma vardır ve bu temelde uyku-uyanıklık döngüsüdür. Bu döngü; bilişsel, metabolik, hormon düzeyleri gibi vücutta önemli olan aktiviteler üzerinde oldukça önemli bir etkiye sahiptir.

Uyku-uyanıklık döngüsünü sağlayan en temel mekanizma sirkadiyen ritimdir. Sirkadiyen ritim 24 saatlik bir süreyi kapsar ve bu ritmi düzenleyen en önemli hormon, melatonin hormonudur. *PERİOD*, *CRY*, *BMAL* ve *CLOCK* genlerinin baskılanma döngüsünden oluşan sirkadiyen ritim 18. yy' dan beri bilinip, araştırılmaktadır. Her yapılan çalışmada sirkadiyen ritim mekanizmasını açıklayan başka genler ve proteinler keşfedilmiştir. Bu konuyla alakalı çalışmalar hala devam etmektedir.

Uyku-uyanıklık yani gece-gündüz döngüsünün, biyolojik saatimizle uyumlu olması gerekmektedir. Söz konusu olan bu uyum, vücudun temel fonksiyonları için büyük önem arz etmektedir. Ancak bazı yaşam şekilleri, biyolojik saatle uyum göstermez. Düzensiz saatlerde ya da vardiyalı çalışmalarda karşılaşılan sağlık problemlerinin en büyük nedeni, çalışma saatleriyle biyolojik saatin uyumsuz olmasıdır.

Uyku-uyanıklık döngüsünde, döngüsel ve homeostatik etkenler etkilidir. Döngü içerisinde günün belli saatlerinde uykuya olan eğilim artış gösterirken, belli saatlerde bu eğilim azalmaktadır. Sağlıklı bireylerde uykuya olan eğilimin artış ya da azalış göstermesi gece gündüz döngüsüyle bağlantılı olarak ilerlemekteyken; uyku bozukluğu yaşayan bireylerde farklılıklar gözlenmektedir. Uyku hastalıkları; uyku esnasında meydana gelen anormal durumlar ya da uykunun kendisiyle alakalı bozukluklardır.

Uykunun kendisine ait bozukluklar, uykunun normalden az ya da çok olması veya olması gereken anda olmaması şeklindeki durumlardır. Uyku haline geçme, uyku devamlılığını sağlama ve uykuyu sonlandırmada yaşanan zorluklar; kalitesiz ve dinlendirici olmayan uyku, insomnia olarak tanımlanmaktadır.

Yapılan bu tez çalışmasında, insomnia tanılı bireylerde ve gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinde, lokomotor aktivitenin sirkadiyen ritminde, metabolizma ve davranış üzerinde etkisi olan *PER1*, *PER2* ve *PER3* genlerinin ekspresyon düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmayla gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinin sirkadiyen ritimdeki söz konusu genlerin ekspresyon düzeyleriyle insomnia tanılı bireylerin gen ekspresyon düzeyleri karşılaştırılmış ve bu doğrultuda gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinin günlük aktivite, davranış, metabolizma düzeylerindeki değişimler değerlendirilip; bu değişimlerin nasıl düzeltileceği ile ilgili olarak çalışma ön görülerinde bulunulmuştur.

Çalışmada insomnia tanılı bireylerde ve gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinde *PER1*, *PER2* ve *PER3* genleri ekspresyonları araştırılmıştır. Gönüllülerden alınan periferik kanlardan RNA izolasyonu yapılmış, ardından cDNA elde edilerek Real-Time PCR' da bu genlerin ekspresyon düzeylerine bakılmıştır.

Sonuç olarak; insomnia tanısı almış bireylerin ve gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinin *PER1*, *PER2* ve *PER3* genlerinin ekspresyon seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: İnsomnia, *PERIOD* genleri, *PER1*, *PER2*, *PER3*, gece vardiyası

**COMPARISON OF EXPRESSION LEVELS OF PERIOD GENETICS *PER1*,
PER2 AND *PER3* AT INSOMNIA DIAGNOSED INDIVIDUALS AND NIGHT
SHIFT WORKING HEALTH CARE PERSONNEL**

Rabia EMEKLI

Erciyes University, Institute of Health Sciences

Department of Medical Genetics

Master' s Thesis, December 2018

Supervisor: Prof. Dr. Munis DÜNDAR

ABSTRACT

Sleep is one of the most basic living conditions for all creatures, from the beginning of life till the end. All creatures possess an innate mechanism that regulates the cycle of dormant and waking states. This cycle has a pretty important influence on body activities such as cognitive, metabolic and hormone levels.

The most fundamental mechanism for the dormancy-wakefulness cycle is the circadian rhythm. The circadian rhythm covers a duration of 24 hours and the most prominent hormone that regulates this rhythm is melatonin. The circadian rhythm consists of *PERIOD*, *CRY*, *BMAL* and *CLOCK* genes' suppression cycle and it has been known and researched since the 18th century. In each study, other genes and proteins describing the circadian rhythm mechanism were discovered. Studies related to this issue are still underway.

Dormancy-wakefulness, i.e. the day-and-night cycle must be consistent with our biological clock. This harmony has a great significance to the basic functions of the body. However, some life styles do not adapt to the biological clock. The most common cause of health problems in case of unusual working hours or shift work is that the biological clock is incompatible with the working hours.

In the dormancy-wakefulness cycle, cyclical and homeostatic factors are effective. Whereas the tendency to fall asleep during certain hours of the day is increased, at certain times this tendency is decreased. While healthy individuals' tendency to sleep increases or decreases in connection with day-night cycles, differences are observed in

individuals experiencing sleep disorders. Sleep disorders are abnormal conditions that occur during sleep or disorders associated with sleep. The disorders directly connected to sleep are situations in which sleep is more or less than normal. Difficulties in sleeping, ensuring sleep continuity and terminating sleep; poor quality and unrestful sleep is defined as insomnia.

In this thesis, the expression levels of *PER1*, *PER2* and *PER3* genes, which have an impact on metabolism and behaviour in the circadian rhythm of locomotor activity, are evaluated in individuals diagnosed with insomnia and healthcare personnel working at night shifts. In this study, the gene expression levels of the individuals who were diagnosed with insomnia are compared with the expression levels of the genes in the circadian rhythm of the health-care personnel working in night shift. Based on this, the changes of daily activities, behaviour, and metabolic levels of the health-care personnel are evaluated; In relation to how to correct these changes, assumptions were made in preliminary visions.

In the study, *PER1*, *PER2* and *PER3* genes were investigated in individuals with insomnia and in the night shift health personnel. RNA isolation was performed from the peripheral blood from the volunteers, followed by cDNA synthesis and the expression levels of these genes were obtained in Real-Time PCR.

As a result, there was a statistically significant difference in the expression levels of the *PER1*, *PER2* and *PER3* genes of the individuals who were diagnosed with insomnia and the health personnel working on the night shift.

Keywords: insomnia, *PERIOD* genes, *PER1*, *PER2*, *PER3*, Night shift

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI.....	ii
ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER.....	x
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	xiv
TABLolar LİSTESİ.....	xvi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xvii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. UYKU	4
2.1.1. Uykunun Tanımı.....	4
2.1.2. Uykunun Fizyolojisi	5
2.1.2.1. Retiküler Aktive Edici Sistem (RAS)	5
2.1.2.2. Bulber Senkronize Edici Bölge (BSR).....	5
2.1.3.Uykunun Evreleri	6
2.1.3.1. NREM (Yavaş Dalga Uykusu):	8
2.1.3.2. REM Evresi (Hızlı Göz Hareketleri-Paradoksal Uyku) .	11
2.1.4.Uyanıklık.....	12
2.1.5.Uyku-Uyanıklığın Temel Mekanizmaları.....	14
2.1.6.Uykunun İşlevi	14
2.1.7.Uyku Gereksinimi Ve Uyku Kalitesi	15
2.1.8.Uyku Gereksinimi Ve Kalitesini Etkileyen Faktörler	16
2.1.8.1. Yaş.....	16

2.1.8.2. Cinsiyet	16
2.1.8.3. Hastalık	16
2.1.8.4. Fiziksel Faaliyetler	16
2.1.8.5. Emosyonel Durum (Duygu Durum).....	16
2.1.8.6. İlaçlar	17
2.1.8.7. Alkol ve Diğer Uyarıcı Maddeler	17
2.1.8.8. Beslenme.....	17
2.1.8.9. Çevre:	17
2.1.9.Uyku Ve Uyku Kalitesi Bozukluklarında Ortaya Çıkabilecek Durumlar.....	17
2.2.İNSOMNİA.....	20
2.2.1.İnsomnia' nın Bazı Alt Tipleri	23
2.2.1.1. Akut İnsomnia.....	23
2.2.1.2.Psikofizyolojik İnsomnia	23
2.2.1.3. Paradoksal İnsomnia.....	24
2.2.1.4. İdiopatik İnsomnia.....	25
2.2.2.İnsomnia Hastalarının Psikolojik Özellikleri	25
2.2.3.İnsomni-Anksiyete Bozukluğu- Depresyon İlişkisi	25
2.3.SİRKADİYEN RİTİM.....	26
2.3.1.Melatonin	28
2.3.1.1. Melatonin Metabolizması	29
2.3.1.2. Melatonin Sentezini Etkileyen Faktörler	31
2.3.1.3. Melatonin, Uyku ve Uykusuzluk	33
2.3.1.4. Melatonin ve Biyolojik Saatteki Görevi.....	34
2.3.2.Sirkadiyen Saat Genleri	35
2.3.2.1. <i>PERIOD</i> Ailesi Genleri	37
2.3.2.1.1.PER1 (Period Circadian Regulator 1) Geni.....	38

2.3.2.1.2.PER2 (Period Circadian Regulator 2) Geni.....	39
2.3.2.1.3.PER3 (Period Circadian Regulator 3) Geni.....	40
2.3.3.Sirkadiyen Saat Ve Hücre Döngüsü	41
2.4.GECE VARDİYASI.....	43
2.4.1. Gece Vardiyasının Çalışanların Sosyal ve Psikolojik Sağlığı Üzerine Etkileri.....	45
2.5. REAL TIME (GERÇEK ZAMANLI) POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (PT-PCR)	47
2.5.1. Real-Time PCR' ın Uygulama Alanları	47
2.5.2. Real-Time PCR' ın Çalışma Mekanizması.....	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1. Araştırmanın Tipi.....	49
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	49
3.3. Araştırmada Kullanılan Materyaller	49
3.3.1. Hasta Grubu	49
3.3.2. Gece Vardiyasında Çalışan Sağlık Personelleri Grubu	49
3.3.3. Kontrol Grubu	50
3.4. Veri Toplama Araçları	50
3.4.1. Demirbaş Malzemeler.....	50
3.4.2. Sarf Malzemeler	50
3.4.2.1. Ekspresyon Analizi İçin Gerekli Sarf Malzemeler	50
3.5. Yöntemler.....	51
3.5.1. Uygulama Prosedürleri	51
3.5.1.1. Kan Örneklerinden Lökosit İzolasyonu.....	51
3.5.1.2. Lökositlerden Total RNA İzolasyonu	51
3.5.1.3. cDNA Sentezi	52
3.5.1.4. Ekspresyon Analizi.....	53

3.5.1.5. İstatistiksel Analiz.....	55
4. BULGULAR	56
4.1. Ekspresyon Korelasyon Bulguları	65
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	68
5.1. Öneriler	71
5.2. Sonuç.....	72
6.KAYNAKLAR	74

EKLER

ÖZ GEÇMİŞ



KISALTMALAR ve SİMGELER

AASM	American Academy Of Sleep Medicine
ACTB	Beta-Aktin
BH ₄	Tetrahidrobiopterin
BMAL1	Brain and Muscle Arly Hydrocarbon Receptor Nuclear Antigen 1
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BSR	Bulber Senkronize Edici Bölge
CLOCK	Circadian Locomotor Output Cycles Kaput
CRY1	Cryptochrome 1
CRY2	Cryptochrome 2
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSM	The Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders
EEG	Elektroensefalografi
EMG	Elektromyelografi
EOG	Elektrookülografi
FMF	Ailevi Akdeniz Ateşi
G1	Gap1
G2	Gap2
GABA	Gama Amino Bütirik Asit
GH	Büyüme Hormonu
HIOMT	Hidroksiindol-O-Metiltransferaz
ICSD-1	International Classification Of Sleep Disorders-1
ICSD-2	International Classification Of Sleep Disorders-2

ICSD-3	International Classification Of Sleep Disorders-3
M	Mitoz
NAT	N-Asetil Transferaz
NREM	Non Rapid Eye Movement - Hızlı Olmayan Göz Hareketleri
O ₂	Oksijen
OSAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
OSS	Otonomik Sinir Sistemi
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PER1	Period Circadian Regulator 1
PER2	Period Circadian Regulator 2
PER3	Period Circadian Regulator 3
RAS	Retiküler Aktive Edici Sistem
REM	Rapid Eye Movement - Hızlı Olan Göz Hareketleri
RNA	Ribo Nükleik Asit
RT	Real Time
S	DNA Sentezi
SCN	Suprakiazmatik Nükleus
TIM	Timeless
YAB	Yaygın Anksiyete Bozukluğu

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.	Uyku dönemleri ve özellikleri	8
Tablo 2.2.	Uyanıklık ve REM dönemlerinin benzerlik ve farkları	13
Tablo 2.3.	Yeni uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-3)	18
Tablo 2.4.	Uluslar arası uyku bozuklukları sınıflandırması	21
Tablo 2.5.	İnsomnia tanı ölçütleri	22
Tablo 2.6.	Sirkadiyen saat genleri: görevleri, ürünleri ve düzenlenmesi	36
Tablo 2.7.	Vardiyalı ve nöbetli çalışmaların sebep olduğu sonuçlar	46
Tablo 3.1.	cDNA reaksiyonu için uygulanması gereken karışım.....	53
Tablo 3.2.	cDNA sentezi için thermal cycler cihazındaki sıcaklık ve süre döngüsü.....	53
Tablo 3.3.	Ekspresyon analizi için reaksiyon karışımı (1 örnek için).	54
Tablo 3.4.	LightCycler 480 II yazılımında ekspresyon için ayarlanan sıcaklık ve süreler.....	55
Tablo 4.1.	Çalışmaya dahil olan toplam hasta, gece vardiyasında çalışan sağlık personelleri ve kontrol grubunu oluşturan gönüllülerin demografik bilgileri.....	61
Tablo 4.2.	<i>PER1</i> geni ekspresyon sonuçlarının gruplar arası kıyaslanması.	62
Tablo 4.3.	<i>PER2</i> geni ekspresyon sonuçlarının gruplar arası kıyaslanması.	63
Tablo 4.4.	<i>PER3</i> geni ekspresyon sonuçlarının gruplar arası kıyaslanması.	64
Tablo 4.5.	r değerine göre Pearson korelasyonunun gücünün yorumlanması	65

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	NREM- REM Siklusu	7
Şekil 2.2.	Evre 1' de EEG, EOG, EMG ve EKG dalgaları	9
Şekil 2.3.	Evre 2' de EEG, EOG, EMG ve EKG dalgaları.	10
Şekil 2.4.	Evre 3' de EEG, EOG, EMG ve EKG dalgaları.	10
Şekil 2.5.	Evre 4' de EEG, EOG, EMG ve EKG dalgaları.	11
Şekil 2.6.	REM döneminde EEG, EOG, EMG ve EKG dalgaları	12
Şekil 2.7.	Uyanıklıkta EEG, EOG, EMG ve EKG dalgaları	13
Şekil 2.8.	Melatonin Sentezi, Ara Kademeleri ve Görev Alan Enzimler	30
Şekil 2.9.	Memelilerde Melatonin Üretim Yolağı.....	32
Şekil 2.10.	Sirkadiyen saat hücre döngüsü	37
Şekil 2.11.	<i>PER1</i> geninin kromozomdaki yeri	38
Şekil 2.12.	<i>PER1</i> geninin diğer proteinlerle etkileşimi	38
Şekil 2.13.	<i>PER2</i> geninin kromozomdaki yeri	39
Şekil 2.14.	<i>PER2</i> geninin diğer proteinlerle etkileşimi.....	39
Şekil 2.15.	<i>PER3</i> geninin kromozomdaki yeri	40
Şekil 2.16.	<i>PER3</i> geninin diğer proteinlerle etkileşimi	40
Şekil 2.17.	Hücre döngüsü ve sirkadiyen saat arasındaki çoklu bağlantı	42
Şekil 2.18.	Real-Time PCR' ın amplifikasyon eğrisi ve reaksiyondaki fazlar.....	48
Şekil 4.1.	LightCycler 480 II cihazında gerçekleşen RT-PCR amplifikasyon eğrisi	57
Şekil 4.2.	Hasta grubundaki 24 bireyin <i>PER1</i> geni için amplifikasyon eğrileri.....	57
Şekil 4.3.	Hasta grubundaki 24 bireyin <i>PER1</i> geni için amplifikasyon eğrileri.....	58
Şekil 4.4.	Gece vardiyasında çalışan 32 sağlık personelinin <i>PER2</i> geni için amplifikasyon eğrileri.....	58
Şekil 4.5.	Gece vardiyasında çalışan 32 sağlık personelinin <i>PER3</i> geni için amplifikasyon eğrileri.....	59

Şekil 4.6.	Kontrol grubundaki 29 bireyin <i>PER1</i> geni için amplifikasyon eğrileri.....	59
Şekil 4.7.	Kontrol grubundaki 29 bireyin <i>PER3</i> geni için amplifikasyon eğrileri.....	60
Şekil 4.8.	Grupların yaşlara göre kıyaslanması.	62
Şekil 4.9.	Gruplar arası <i>PER1</i> gen ekspresyon kıyaslanması.	63
Şekil 4.10.	Gruplar arası <i>PER2</i> gen ekspresyon kıyaslanması.	64
Şekil 4.11.	Gruplar arası <i>PER3</i> gen ekspresyon kıyaslanması.	65
Şekil 4.12.	Grup 1' de <i>PER1</i> ve <i>PER2</i> gen ekspresyon arasında korelasyon.	66
Şekil 4.13.	Grup 2' de <i>PER1</i> ve <i>PER3</i> gen ekspresyon arasında korelasyon.	66
Şekil 4.14.	Grup 3' de <i>PER2</i> ve <i>PER3</i> gen ekspresyon arasında korelasyon.	67

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Uyku, yaşamın başlangıcından sonuna kadar vazgeçilemeyecek ve eksikliği kapatılamayacak bir olgudur (1). Uyku; bir mekanizma tarafından düzenlenen ve biyolojik yapıyı her düzeyde etkileyen bir durumdur. Uzun süreli uykusuzluk; vücut ısı kontrolünde, beslenme metabolizmasında, immün ve diğer düzenleyici sistemlerde bozulmaya yol açmaktadır (2). Uyku bozukluğu geçmiş zamanlarda herhangi bir rahatsızlığın belirtisi olarak kabul edilmekteydi. Ancak son 40 yılda uyku bozukluğunun başlı başına bir rahatsızlık olduğu kabul edilmektedir (3). Uyku hastalıkları; uyku esnasında meydana gelen anormal durumlar ya da uykunun kendisiyle alakalı bozukluklardır. Uykunun kendisine ait bozukluklar, uykunun normalden az ya da çok olması veya olması gereken anda olmaması şeklindeki durumlardır (4). Uyku haline geçme, uyku devamlılığını sağlama ve uykuyu sonlandırma ile ilgili ortaya çıkan, kalitesiz ve dinlendirici olmayan uyku, insomnia olarak tanımlanmaktadır (5, 6).

İnsomnia hastalığının tanısı konulabilmesi için en az 3 aylık bir süreçte uykuya dalma ve uykuyu sürdürmede güçlük olması ve bunun bir sonucu olarak dinlendirici bir uyku olmaması gerekmektedir. Uyku ihtiyacı kişiden kişiye değişim göstermektedir. Sağlıklı bir yetişkinde ortalama uyku ihtiyacı 7,5-8 saat iken; bazıları 4 saat ya da daha az, bazıları da 9-10 saat ve daha fazlasına gereksinim duymaktadır. Bunun sonucu olarak uykusuzluk şikâyeti toplam uyku süresinden bağımsızdır, denilebilir. İnsomnia tanısı almış kişiler; gün içerisindeki aktivitelerinde bozulma ile birlikte, yorgun olarak ve sabah normalden daha erken saatlerde uyanma ve uykuya dalmak ile uykunun devamlılığını sağlayamamaktan şikâyetçidirler. Yaş, cinsiyet, stres, depresyon, ilaç, alkol kullanımı gibi faktörler insomniada artışı tetikleyen etmenlerdir (7).

Uyku üzerindeki en temel faktörler, sirkadiyen ritim ve homeostatik belirleyicilerdir (1). İnsanda uyku-uyanıklık döngüsü gece-gündüz döngüsüyle eş zamanlıdır ve bu döngünün en temel belirleyicisi, sirkadiyen saattir (8). *BMAL1*, *CLOCK*, *CRYPTOCHROME* ve *PERIOD* adı verilen dört gen/proteinden oluşan sirkadiyen saat,

bir düzenleyici transkripsiyon- translasyon döngüsünden oluşmuştur (9). *PERIOD* ve *CRYPTOCHROME*' u hedef alan *CLOCK* ve *BMAL1*, transkripsiyon faktörüdür. *PERIOD* ve *CRYPTOCHROME* çekirdeğe girmek için sitoplâzma birleşir ve burada *CLOCK/BMAL* aktivitesini baskılar (10).

Ultradiyen, sirkadiyen, infradiyen ve sirkannual gibi günlük yaşamımızda etkisi altında kaldığımız başlıca birkaç ritim vardır. Günde birden fazla döngüsü olan ritimlere ultradiyen ritimler adı verilirken; yaklaşık bir yıllık ritimlere sirkannual ritimler denir. Haftalar ya da aylar süren ritimlere ise infradiyen ritimler denir. Yaklaşık bir günü ifade eden ritim, sirkadiyen ritimdir (11, 12). Etkisi altında kaldığımız bu ritimlerden en önemlisi, sirkadiyen ritimidir. Sirkadiyen ritim; beynimizde ön hipotalamusta yerleşmiş olan suprakiazmatik çekirdeğin (SCN) kontrolü altındadır. Biyolojik saat olarak da adlandırılan sirkadiyen ritim 24 saatlik zamanı kapsar ve uyku-uyanıklık düzeninin ayarlanmasını sağlar (13, 14).

Sirkadiyen ritimler hücre döngüsü proteinlerini, pıhtılaşma faktörlerini, bağışıklık sistemi fonksiyonlarını ve birçok genin ekspresyonunu düzenlemenin yanı sıra; doku büyümesi, kan basıncının kontrolü, kan şekerinin düzenlenmesi gibi önemli fizyolojik işlemlerde kritik rol oynar (15, 16). Moleküler düzeyde sirkadiyen saatler, transkripsiyon-translasyon döngüsünde görev alan "saat genleri" nin ürünlerinden oluşur (17). Sirkadiyen ritmin arkasındaki temel moleküler mekanizmalar da bu saat genlerinden meydana gelir. Bu genler; hedef gen olan *PERIOD* (*PER1*, *PER2*, ve *PER3*) ve *CRYPTOCHROME* (*CRY1* ve *CRY2*) ile transkripsiyon faktörü olan *CLOCK* ve *BMAL1* genleridir (18). *CLOCK* (circadian locomotor output cycles kaput) bir histon asetil transferaz olup, *BMAL1* (brain and muscle arly hydrocarbon receptor nuclear antigen 1) ile heterodimerize olduğunda aktive olur. Böylece *PER1*, *PER2*, *PER3* ve *CRY1*, *CRY2* gibi diğer saat genlerinin transkripsiyonu sağlanır (14, 16, 17).

Per1 geni, *PERIOD* gen ailesinin bir üyesidir ve insanda, 17. kromozomun 1. bölgesinde (17p13.1) lokalizedir. *PER1* geni huzursuz bacak sendromu ve uyku bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. Bu genin farklılaşmış işlevi olan benzer geni *PER2*' dir (19). *PERIOD* gen ailesinin başka bir üyesi olan *PER2* geni, çeşitli uyku bozuklukları ile ilişkilendirilmiş ve *PER1* geni ile benzer işlev gösterdiği belirlenmiştir. *PER2* geni, insanda 2. kromozomun 3. bölgesinde (2q37.3) lokalize olmuştur (20).

PERIOD gen ailesinin son üyesi olan *PER3* geni ise insanda 1. kromozomun 3. bölgesinde (1p36.23) lokalize haldedir. *PER3* geni, *PER2* ile benzer işlev gösterir ve

çeşitli uyku fazı bozuklukları ve ailevi akdeniz ateşi (FMF) hastalığıyla ilişkilendirilmiştir (21). Bazı yaşam şekilleri, biyolojik saatle uyum göstermez (22). Düzensiz saatlerde ya da vardiyalı çalışmada karşılaşılan sağlık sorunlarının en büyük nedeni, çalışma saatleriyle biyolojik saatin uyumsuz olmasıdır. Yapılan bazı çalışmalarda, vardiyalı ya da düzensiz saatlerde çalışan kişilerin uyku kalitesi ve süresinde düşüş gözlenmiştir (23, 24).

Literatür taramalarında insomnia ve gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinde *PERIOD* ailesi genleri ile ilgili ekspresyon düzeyinde bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmada, insomnia hastaları ile gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinin *PER1*, *PER2* ve *PER3* genlerinin mRNA ekspresyonlarının araştırılması ile bu iki gruptaki üç genin ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması hedeflenmektedir. Bu gruplardaki ekspresyon farklılıkları belirlenerek günlük aktivite, davranış, metabolizma düzeylerindeki değişimlerin değerlendirilmesi ve bu değişimlerin nasıl düzeltileceği ile ilgili olarak çalışma ön görülerinde bulunulması düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. UYKU

2.1.1. Uykunun Tanımı

İnsan biyolojik, psikolojik, sosyal ve kültürel açıdan bir bütünlük halindedir. İnsan varlığının devamı için bu bütünlüğün korunması ve sağlanması gerekmektedir. Bu bütünlük için, en temel gereksinimlerden biri de şüphesiz ki uykudur (25, 26).

Temel bir insan gereksinimi ve yaşam aktivitelerinden biri olan uyku, insan ömrünün yaklaşık üçte birini oluşturur (27, 28). Başka bir deyişle uyku; organizmanın çevreyle iletişiminin değişik şiddette uyarılarla geri döndürülebilir şekilde geçici, kısmi ve periyodik olarak kaybolması olarak da ifade edilebilir (29).

Bugüne kadar uykunun birçok tanımı yapılmıştır. Bunlardan bazıları;

- Organizmanın çevreyle iletişiminin farklı şiddetlerde ve uyarılarla geri döndürülebilir biçimde geçici, kısmi ve periyodik bir şekilde ortadan kalkması durumudur (30).
- Genlerden ve hücre içi mekanizmalardan; hareketliliği, uyarılmışlığı, davranışı ve bilişsel işlevleri kontrol altında tutan ve biyolojik yapıyı her düzeyde etkileyebilen geri döndürülebilir bir olgudur (31).
- Çevreye yanıt vermekten ve algılamadan uzak; fakat geri dönüşümü olan karmaşık bir davranıştır (32).

İnsanlarda fiziksel, bilişsel ve duyuşsal anlamda tam bir iyilik halinin sağlanabilmesi için, insanın yeteri kadar uyuması gerekmektedir. Birey uyandıktan sonra kendini zinde ve yeni bir güne hazır hissediyor ise kaliteli bir uyku geçirmiş demektir. Uyku kalitesinin bozulması ile birlikte bireylerde duygu, düşünce ve motivasyonda bozulmalar gözlenebilir. Eğer birey yeterli düzeyde uyuyup, dinlenemediyse; yorgunluk, dikkatte azalma, ağrıya karşı duyarlılığın artması, sinirlilik, irritabilite,

halüsinasyon, iştahsızlık gibi durumlar görülebilir. Ayrıca yaşamı tehdit eden kazalar, iş ve günlük hayatta uyumsuzluk ve aksaklıklar da görülebilmektedir (22).

2.1.2. Uykunun Fizyolojisi

Uyku, yüzyıllardır insanoğlunun ilgisini çekmiş ve üzerinde birçok araştırmalar yapıp, kimilerine göre ‘yarı ölüm’ olarak adlandırılmış bir kavramdır. Uyku fizyolojisi ile ilgili yapılan ilk bilimsel çalışmalar Aserinsky, Kleitman, Dement tarafından 1950 ve 1960’lı yıllarda gerçekleştirilmiştir (33).

Uyku, insanın fiziksel ve ruhsal yönden sağlıklı olması için gerekli önemli aktivitelerden birisidir. Uyku insan yaşamında yemek yeme, nefes alma, boşaltım gibi önemli fizyolojik bir ihtiyaçtır. Bu sebeple uyku, bireyin yaşam kalitesini ve iyilik halini önemli ölçüde etkileyen bir değişken olarak görülmektedir (27, 30, 34). Uyku problemi yaşayan bireylerde yeterince dinlenememe, gün boyunca halsizlik ve yorgunluk hissetme, depresyon ve konsantrasyon bozuklukları ve yaşam kalitesinde bozulma gibi birçok olumsuz durum gözlenebilmektedir (35).

Uyku pasif bir süreç değil, aksine kendi içerisinde belirli düzeni olan etkin ve değişken bir süreçtir. Vardiyalı çalışma, ilaçlar, madde kullanımı, çevresel etkenler ve çeşitli hastalıklar nedeniyle oluşan kalitesiz uyku nedeniyle gündüzleri aşırı uyku eğilimi görülebilir. Aşırı gündüz uyku hali; bireylerin zihinsel, fiziksel ve her alanda performansını ciddi şekilde etkileyebilecek bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (36).

Uykunun kontrolünde beyin sapında iki özelleşmiş bölge rol oynamaktadır.

2.1.2.1. Retiküler Aktive Edici Sistem (RAS)

Beyin sapında, spinal kordta ve serebral kortekste yer almaktadır. Uyanıklıkla ilişkili aktiviteleri vardır ve bunun yanında refleks ve istemli hareketlerin oluşumunda rol oynar. Ağrı, gürültü gibi dış uyaranlar vücudun uykudan uyanıklığa geçmesine neden olur (37).

2.1.2.2. Bulber Senkronize Edici Bölge (BSR)

Medullada yer alan özelleşmiş bölgedir. Bu bölgenin aktivasyonunun artmasıyla uyku başlar. Retiküler aktive edici sistemin aktivasyonu azalır ve bulber senkronize edici bölgenin aktivasyonu artarsa, uyanıklıktan uykuyu geçiş sağlanır (37).

Bu iki merkez dönüşümlü olarak beraber çalışır ve aralıklarla inhibe ve aktive olur. RAS görme, işitme, dokunma ve ağrı gibi uyarınları alır. Bu uyarınlr, serebral korteksin üst merkezlerinde aktive olur ve böylece RAS uyarılır. Bu durum uyanıklığı ve uyanıklığın devamını sağlar. Uykunun gelmesiyle BSR aktivitesinde artma görülür. Kişi uyuma girişiminde bulunduğunda, RAS'a gelen uyarılarda azalma meydana gelir. Eğer dış koşullar da uygunsa RAS'ın aktivasyonu azalır. BSR uyarılarının artması, uykuya dalmaya sebep olur (38).

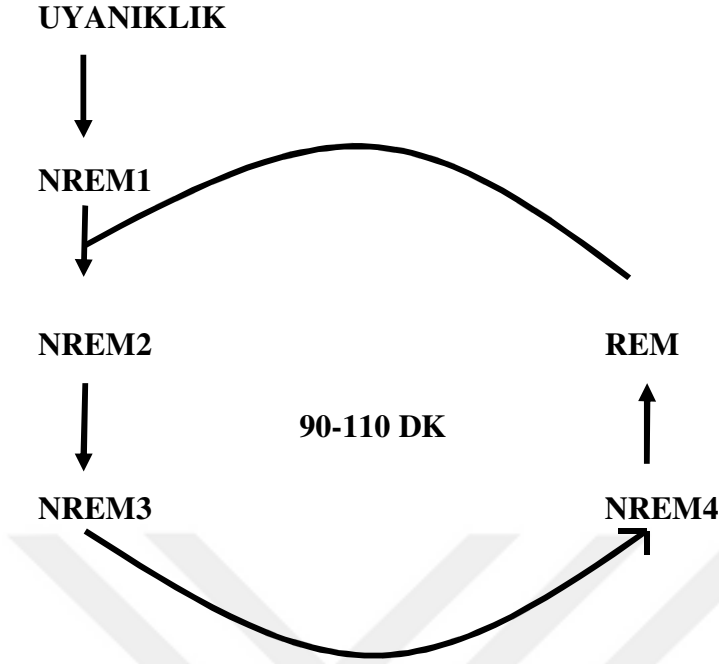
Uyku hali boyunca korteksten gelen uyarılar çok azdır ve RAS baskılanır. Bu döngünün yanı sıra; dopamin, seratonin, histamin, norepinefrin, asetilkolin ve gammaaminobütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterler uykuda önemli bir yere sahiptir. Nörotransmitterler arasında seratonin uykuyu başlatan en önemli bileşendir. Seratonin seviyesi yeteri kadar yükselince, uyanıklığı sağlayan RAS inhibe olur (negatif feedback). Ayrıca gözlerin kapalı olması, karanlık ve sessiz bir ortam, rahat ve uygun pozisyonda olmak RAS'ın uyarılmasını azaltır ve bireyin uykuya dalmasını sağlar (26, 39).

2.1.3.Uykunun Evreleri

1957 yılında elektrookülografi (EOG) ve elektroensefalografi (EEG) ile yapılan çekimlerde uykunun iki ana evreden oluştuğı belirlenmiştir (29).

1. NREM (Non Rapid Eye Movement- Hızlı Olmayan Göz Hareketleri)
2. REM (Rapid Eye Movement- Hızlı Olan Göz Hareketleri)

İnsanlar kısa bir uyanıklıktan sonra NREM döneminin sırasıyla 1., 2., 3. ve 4. evrelerine girerler. Oksijen ve glukoz kullanımının azalması ile NREM dönemi başlar ve bu dönem giderek derinleşir (40). Sağlıklı bir bireyde, bir gece içerisinde yaklaşık olarak 4 ila 6 arasında REM-NREM döngüsü gerçekleşir ve bu da yaklaşık 90 ila 120 dakika arasında bir REM-NREM döngüsü olduğunu gösterir (Şekil 2.1). Uykunun başlamasından 90-120 dakika sonra ilk REM dönemi başlar. Uyku boyunca 3-5 kez REM dönemi görülür. NREM döneminin REM dönemine oranı, uyku halinde geçirilen süre zarfına göre değişiklik göstermektedir (41).



Şekil 2.1. NREM- REM Siklusu (42).

Uykuda cinsiyetten ziyade yaş faktörü daha çok etklidir. Yetişkinlerde 3. evre yaşlılardan fazla gözlenirken, çocuklardan daha az gözlenir. Ancak yetişkinlerde 3. Evre çocuklardan daha az görülür. Bunun yanı sıra REM döneminin süresi yaştan bağımsızdır (43).

Uyku değerlendirilmesinde Elektromyografi (EMG), elektrookülografi (EOG) ve elektroensefalografi (EEG) ölçümler yapılmaktadır (Tablo 2.1). Bu ölçümler ile REM’de hızlı göz hareketleri, kaslarda fazik aktivitelerin meydana gelmesi, iskelet kaslarındaki anoti; NREM’de amaca dair motor davranışlarının kesilmesi, motor kasların aktivite göstermemesi gibi olgular değerlendirilir (44).

Sağlıklı bir kişide EMG seviyeleri uyku yaklaştıkça aşamalı olarak düşer. Uyku yaklaştıkça asenkronize ve yavaş göz hareketlerini gösteren değişiklikler EOG’de ortaya çıkar. 1. evrede yavaş göz hareketlerinin görülmeye başlanması uykuya geçiş olarak kabul edilir. Aynı zamanda EEG’ de de değişiklikler başlar (44).

Tablo 2.1: Uyku dönemleri ve özellikleri (44).

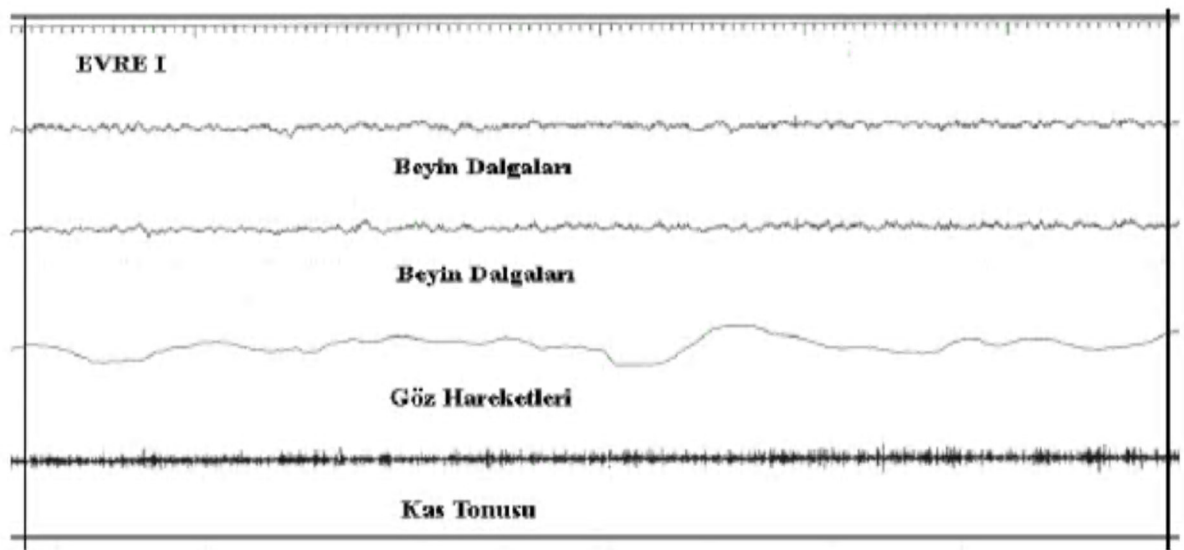
DÖNEM	EEG	EOG	EMG
Uyanıklık	Düşük voltaj ve karışık frekanslı alfa dalgaları	<ul style="list-style-type: none"> İstemli göz hareketleri vardır Göz kırpma ve yavaş göz hareketleri görülür 	Görece yüksek tonik aktivite ve istemli hareketler
1. Evre	<ul style="list-style-type: none"> Düşük voltaj, karışık frekanslı alfa dalgaları Verteks keskin dalgaları Çocuklarda senkronize yüksek voltaj 	SEM (yavaş göz hareketleri)	Uyanıklıktakinden daha düşük tonik aktivite
2. Evre	Uyku içcikleri ve K kompleksleri	Ara sıra SEM görülebilir	Düşük tonik aktivite
3. Evre	%20-50 oranında delta dalgası	Aktivite yok	Düşük tonik aktivite
4. Evre	%50' den fazla delta dalgası	Aktivite yok	Düşük tonik aktivite
REM uykusu	<ul style="list-style-type: none"> Düşük voltaj, karışık frekanslı yavaş alfa dalgaları Teta dalgaları Testere dişli dalgalar 	Fazik REM döneminde hızlı göz hareketleri	Tonik suresyon (atoni)

2.1.3.1. NREM (Yavaş Dalga Uykusu):

Bu uyku aynı zamanda sessiz uyku, sakin uyku, senkronize uyku ve yavaş dalga uykusu olarak da adlandırılır (37, 45, 46). NREM uykusu, motor sistemin pek çok seviyesinde aktivitenin azaldığı ve hareketin gözlenmediği, geriye döndürülebilir bilinç durumudur ve dört evreden oluşur (47).

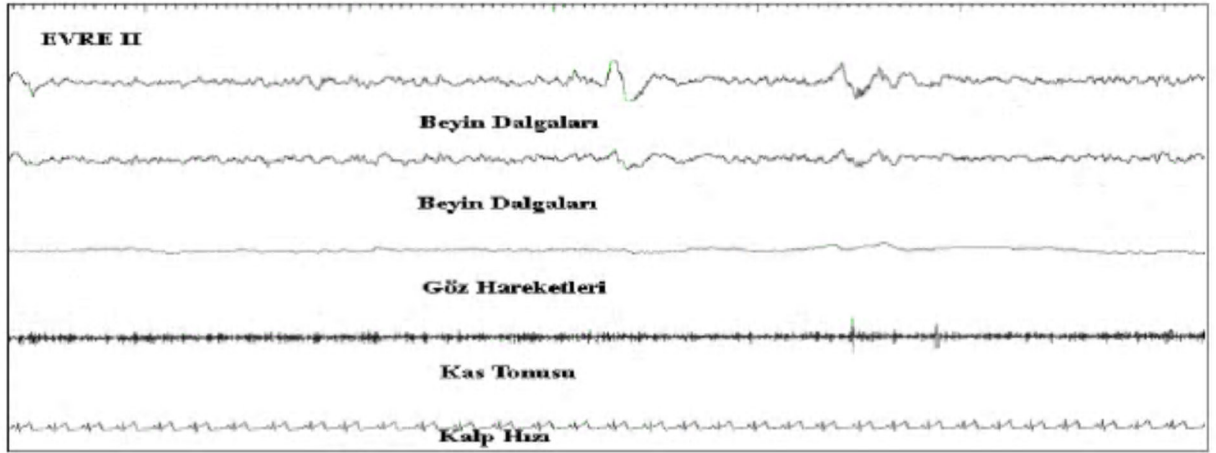
Evre 1: Yüzeysel ve oldukça hafif bir uyku olmasından dolayı birey kolaylıkla uyandırılabilir (5, 37, 48, 49).

Bu evre yaklaşık 1-7 dakika arasında sürer. Uyanıklıktan uykuya geçiş dönemidir. 1. evre gece boyunca geçiş evresi olarak kabul edilir (50, 51). Kalp atışı, metabolizmik olaylar ve solunum yavaşlamaya başlar (5, 37, 48, 49). Sağlıklı bir kişide uykunun yaklaşık %5'lik bir bölümünü oluşturan 1. evrede uyanma eşiği oldukça düşüktür. Örneğin; bir kapının kapanması, uyuyana yavaşça seslenmek ya da hafifçe dokunmak gibi uyarılar uykudan uyanmaya sebep olur. EEG'de uyanıklıkta görülen α dalgaları 1. evrede de görülür (51) (Şekil 2.2).



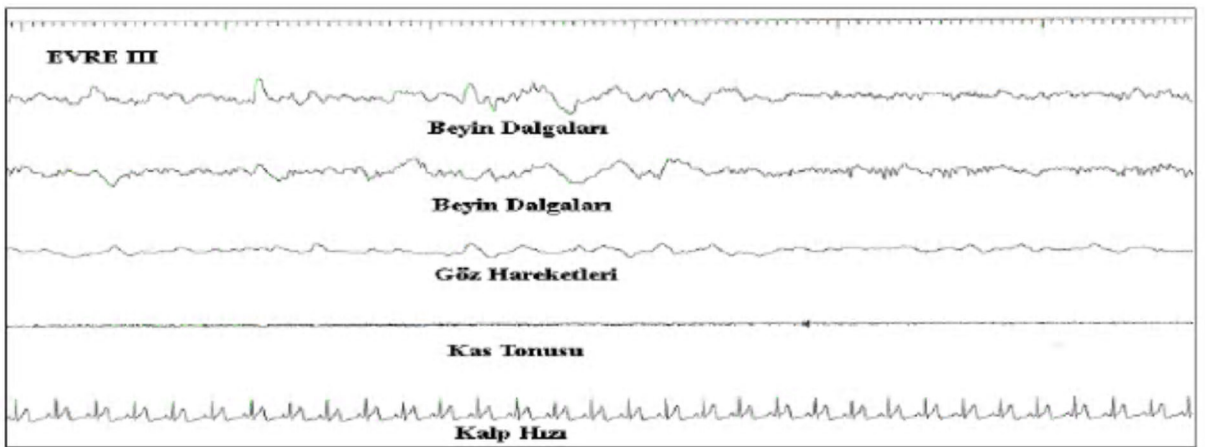
Şekil 2.2: Evre 1' de EEG, EOG, EMG ve EKG dalgaları (52).

Evre 2: Evre 1'den sonraki evredir. Sağlıklı bir kişide toplam uykunun %45' lik bölümünü oluşturur ve yaklaşık 25 dakika sürer (53). Nabız sayısının, vücut ısısının ve solunumun düşmeye devam ettiği bu evre; yüzeysel uyku dönemi olup, evre 1'e göre biraz daha derindir (5, 37, 48, 49). EEG zemini K kompleksleri ve uyku içcikleri ile karakterizedir. Birbirini takip eden negatif ve pozitif iki dalgadan oluşan K kompleksi 0,5 saniyeden uzun sürer. K kompleksinin bir bölümünü oluşturan uyku içcikleri ise minimum 0.5 saniye süren, 12-14 Hz sıklığında EEG'de iğ biçiminde görülen dalgalardır (Şekil 2.3). 1. evrede uyanıklığa neden olan uyarın şiddeti, 2. evrede genellikle K kompleksine neden olur; ancak uyandırmaz (53).



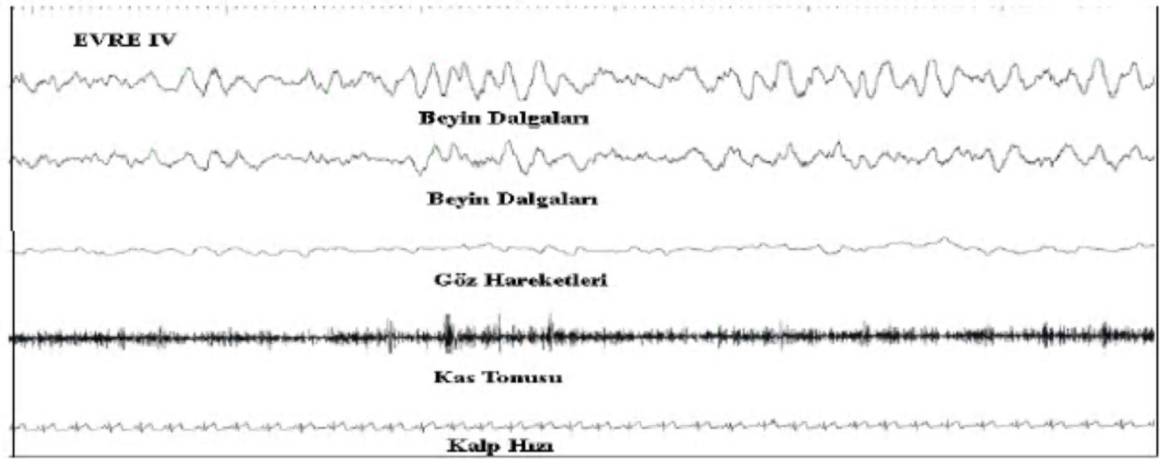
Şekil 2.3: Evre 2' de EEG, EOG, EMG ve EKG dalgaları (50, 52).

Evre3: Delta uykusu olarak da adlandırılan bu evre, derin uyku dönemidir. Kişinin uyandırılması oldukça zordur ve bir uyarana halinde tam uyanık haline gelmesi yaklaşık 5 dakika kadar sürebilir. NREM döneminin büyük bir kısmı bu evrede geçer. Bu evrede protein sentezi artmış, büyüme hormonu (GH) salgısı hızlanmış, metabolizma iyice yavaşlamış, kaslar gevşemiş ve büyük oranda dinlenme sağlanmıştır. Bundan dolayı bu evreye anabolik dönem de denilmektedir (5, 37, 48, 49). Bir dakikanın en çok % 50, en az % 20'sinde görülen yavaş delta dalgalarının, negatif ve pozitif noktaları arası fark 75 mikrovolttan büyük olmalıdır. Bu evre ilk siklusta bir kaç dakika boyunca devam etmektedir (Şekil 2.4) (50).



Şekil 2.4: Evre 3' de EEG, EOG, EMG ve EKG dalgaları (50, 52).

Evre 4: Sağlıklı bir yetişkinde toplam uykunun %13' lük kısmını oluşturan 4. evrede, delta dalgaları EEG' de bir dakikanın %50' sinden fazlasını içerir. Delta dalgaları; 4 Hz' den küçük senkronize ve düşük frekanslı dalgalardır. Genellikle ilk siklusta 20-40 dakika kadar sürmektedir (Şekil 2.5) (50).



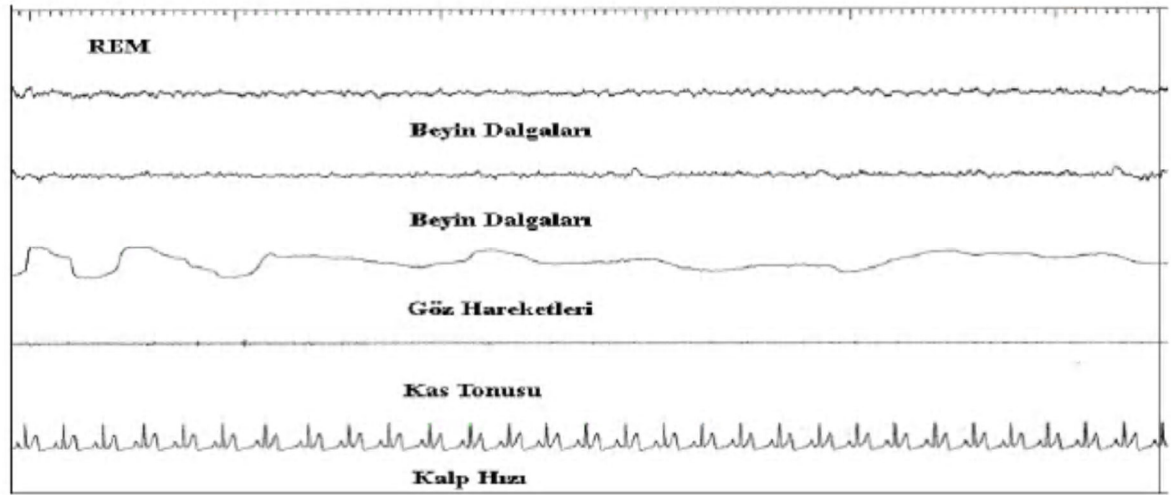
Şekil 2.5: Evre 4' de EEG, EOG, EMG ve EKG dalgaları (50, 52)

Evre 3 ve evre 4' te uykunun en derin dönemleri yaşanır. Bu dönemler delta uykusu ya da yavaş dalga uykusu olarak da adlandırılmaktadır (50).

2.1.3.2. REM Evresi (Hızlı Göz Hareketleri-Paradoksal Uyku)

Toplam uykunun %20-25' ini oluşturan REM dönemi, ilk NREM döneminden 60 ila 90 dakika sonra başlar (50). Bilişsel aktivitelerde artış görülen REM evresinde; nabız hızlanır, solunum hızı ve kan basıncı değişiklik gösterir. Göz hareketleri bu evrede görülmeye başlanır. Rüyaların yaklaşık %80'i bu evrede görülür ve görülen bu rüyalar hatırlanabilir. Bu dönemde 8 miyokart enfarktüsü, ani ölüm ve aritmilerin görülme olasılığı oldukça fazladır (5, 37, 45, 46, 47, 48, 49, 54). REM uykusunun; EEG'de düşük voltaj, teta (θ) dalgaları ve karışık frekanslı yavaş α dalgaları ile karakterize olduğu bilinmektedir. REM uykusunda görülen α dalgaları, bireyin uyanık halinde görülen α dalgalarından 1-2 Hz daha yavaştır (50). REM dönemi; EOG, EMG ve EEG aktivitelerine bakılarak fazik ve tonik olmak üzere iki döneme ayrılabilir. Fazik dönemde; kan basıncında dalgalanmalar, çene kaslarında seyirme, dilin ağız içinde hareket etmesi, düzensiz solunum, hızlı göz hareketleri gözlenirken; tonik dönemde

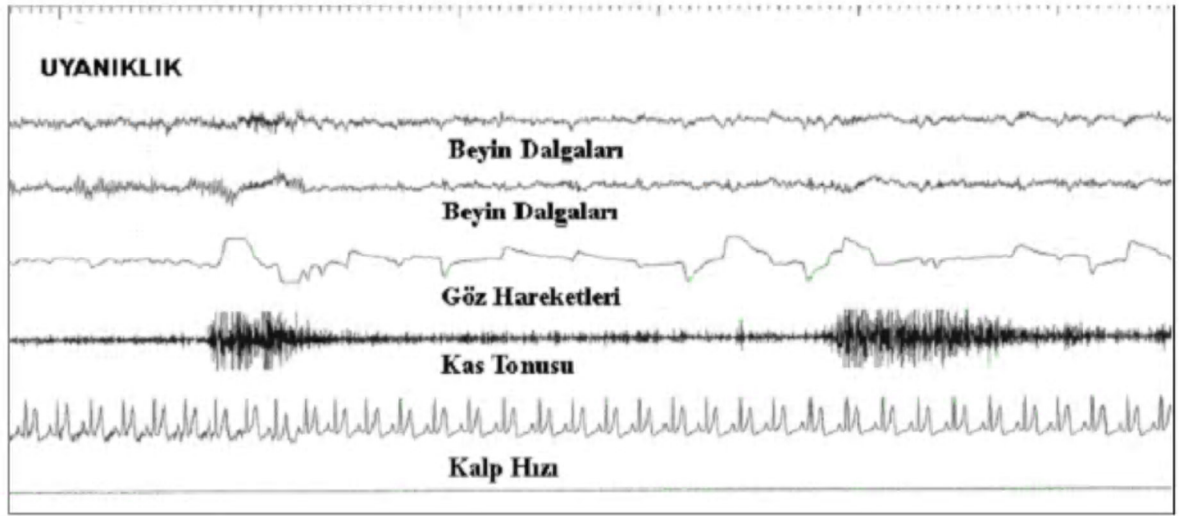
kaslarda, reflekslerde ve atonide baskılanma, desenkronize EEG dalgaları gözlenmektedir. REM döneminde beyinde yüksek fizyolojik aktivite görülür ve bu yüzden uyanıklıkla benzerlik gösterir (53). REM döneminde, frontal ve verteks bölgelerde, alfa dalgalarına ve testere dişli dalgalara rastlamak mümkündür (Şekil 2.6) (41).



Şekil 2.6: REM döneminde EEG, EOG, EMG ve EKG dalgaları (50, 52).

2.1.4.Uyanıklık

Retiküler formasyonla birlikte korteks uyarılmış halde kalabilir. Uyanıklık, uyarılar aracılığıyla beyin sapındaki lokus seruleus nöronlarından salgılanan norepinefrinin merkezi sinir sistemini uyarmasıyla gerçekleşir. Uyanıklık dönemi; düşük voltaj, karışık frekanslı EEG ile karakterizedir ve gözler açık olduğunda görece düşük voltaj, karışık frekanslı EEG gözlenir. Frekansı 8-13 Hz (dalga / saniye) olan alfa aktivitesi EEG’de görülür. Alfa dalgaları, oksipital bölgeden yapılan kayıtlarda daha net görülebilir. Uyanıklık döneminde çoğunlukla EMG tonusu yüksektir. EOG’de ise göz kırpmaları ve göz hareketleri görülebilir. Aşağıdaki şekilde EEG, EMG, EOG’ de uyanıklık dönemine ait beyin dalgalarının, göz hareketlerinin, kas tonusunun ve kalp hızının ritimleri verilmiştir (Şekil 2.7) (41).



Şekil 2.7. Uyanıklıkta EEG, EOG, EMG ve EKG dalgaları (50, 52).

Çeşitli değişkenlere göre uyanıklık ve REM dönemleri arasında benzerlik ve farklılıklar gözlenebilmektedir (Tablo 2.2) (50, 52).

Tablo 2.2 : Uyanıklık ve REM dönemlerinin benzerlik ve farkları (50, 52).

DEĞİŞKEN	UYANIKLIK	REM
EEG	Düşük amplitüd karışık frekans	Düşük amplitüd, karışık frekans
Adrenerjik sistem	Aktif	Baskılanmış (fazik)
Kolinerjik sistem	Görece baskılanmış	Aktif
Merkezi sinir sisteminde kan akımı, glukoz ve oksijen kullanımı	Artmış	Artmış
Kas tonusu	Yüksek	Göz ve solunum dışındaki iskelet kaslarında düşük
Kortekste asetilkolin salınımı	Yüksek	Yüksek

2.1.5.Uyku-Uyanıklığın Temel Mekanizmaları

Uykunun başlamasını ve uyanıklığın devamını sağlayan yapının, 20-25 yıl öncesine kadar beyin sapında yer aldığı düşünülmekteydi. Buna göre, RAS gelen dış ve iç uyarılar bu yapıyı aktive ediyor ve korteks de desenkronize olarak uyanıklığı sağlıyordu. Bu sistemin aktivitesinin azalması ile uyku ortaya çıkıyor ve uyku-uyanıklık mekanizmasının bu şekilde ortaya çıktığı kabul ediliyordu (55, 56). Moruzzi'nin klasik deneylerinin sonucuna göre, uyku nörofizyolojisindeki en önemli saptamalardan biri; uykunun basitçe RAS'ın gün boyu yorulularak inaktif hale geçmesiyle pasif bir olay olmadığıdır. Bu deneyler sonucunda 'aktif uyku teorisi' ortaya atılmıştır. Aktif uyku teorisi, günümüzde de halen kabul görmektedir (57).

Doğal uyku-uyanıklık döngüsünde, beyin sapının kontrol ettiği iki özel alan mevcuttur. Bu alanlar RAS ve BSR'dir. RAS; beyin sapında, spinal kordda ve serebral kortekste yer alırken, BSR medullada yer alır (22, 58, 59, 60, 61, 62, 63). Uyku döngüsünde RAS ve BSR birlikte çalışır. Beyin merkezleri belli aralıklarla baskılanır ve aktive olur. RAS görme, işitme, dokunma ve ağrı gibi uyanları alır ve bu uyanlar serebral korteksin üst merkezlerinde aktive olarak RAS uyarılır; bu durum uyanıklık süresince devam eder. Uykunun gelmesiyle birlikte RAS aktivitesinde azalma, BSR aktivitesinde artma görülür. Kişi uyuma girişiminde bulunduğu anda, RAS'a gelen uyarılar azalır ve eğer çevresel koşullar da uygunsuzsa RAS'ın aktivasyonu giderek azalır. RAS aktivitesinin azalması ile beraber BSR uyarılarının artması uykuya dalmaya neden olur. Bu durum kişi herhangi bir sebeple uyanıncaya kadar devam eder; RAS'ın tekrar uyarılması ve RAS aktivitesinde artmanın başlaması ile birlikte kişi uyanır. Uyku esnasında beden sıcaklığının ve kortizol düzeyinin düşmesi ile beraber melatonin salgısı artmaya başlar (22, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65).

2.1.6.Uykunun İşlevi

Bireylerin fiziksel ve mental olarak kendilerini rahat ve zinde hissetmeleri için yeteri kadar dinlenmesi ve uyuması gerekmektedir. Yapılan çalışmalar; NREM uykusunun fiziksel, REM uykusunun ise mental iyilik sağladığı sonucunu göstermektedir. Bunların yanında uykuda fiziksel olarak büyüme ve adrenal hormonlarının salınımı, deri onarımı, epitel hücre çoğalması, protein sentezi ve böbreklerden fosfat atılımı gerçekleşir. Ayrıca uyku, bazal metabolizmanın azalmasını, vücut enerjisinin korunmasını sağlamaktadır (66, 67).

Uyku, organizmalar için koruyucu ve yenileyici bir görev üstlenmektedir. NREM uykusu boyunca; doku yenilenmesi gerçekleşir ve deri onarımı ile epitelyum hücre çoğalması gözlenir. NREM uykusunda metabolizma hızı azalır ve sonuç olarak enerji korunması sağlanır. Yavaş dalga uykusu, gün esnasında ısınan beynin serebral metabolizma hızını düşürür ve beyni soğutur; yani beynin termoregülasyonunu gerçekleştirir. NREM evresinde, büyüme hormonu salgılanır ve protein sentezi gerçekleşir. Yine NREM döneminde; kardiyovasküler sistem dinlenirken, kalp hızı ve kan basıncı azalır. Bütün bunların yanı sıra REM döneminde; öğrenilen bilgilerin işlenip hafızaya alınması, beynin yeniden düzenlenmesi ve davranışsal uyumun gerçekleştirilmesi sağlanır (37, 68, 69, 70).

Uyku problemi yaşayan kişilerde; konsantrasyon bozukluğu, bilişsel aktivitelerde yetersizlik, metabolizmada bozukluk, düşük yaşam kalitesi, asabiyet, depresyon, anksiyete, iştahsızlık, halüsinasyonlar, gündüz uyku hali, baş ağrısı, bağışıklık ve düzenleyici sistemlerde bozulmalar ve cinsel işlev bozuklukları görülmektedir (47, 71, 72). Ayrıca yapılan birçok çalışmada; uyku problemleri yaşayan bireylerde diyabetin, obezitenin, beyin damar hastalıklarının, kardiyovasküler hastalıkların, hipertansiyonun sık görüldüğü ve trafik kazalarının çok sık yaşandığı gözlenmiştir (73, 74).

2.1.7.Uyku Gereksinimi Ve Uyku Kalitesi

Uyku, insan hayatının yaklaşık %30-35'ini oluşturmaktadır. İnsanların ihtiyaç duyduğu uyku yaş, cinsiyet, fiziksel durum, yapılan iş, egzersiz, beslenme ve sağlık durumu gibi bireysel özelliklere ve bazı çevresel etkenlere bağlı olarak farklılık göstermektedir (75, 76, 77).

Uyku süresi kısıdan kişiye değişmekle beraber, bu sürenin 4 saat ile 11 saat arasında değişiklik gösterdiği bilinmektedir (64). Vardiyalı çalışma, hastalık, gebelik, stres, mental aktiviteler gibi bazı durumlarda uyku süresi kısaltılmak zorunda kalınılabılır (22).

Kaliteli bir uyku ise, kişinin uandıktan sonra kendini zinde ve yeni bir günü yaşamaya hazır hissetmesi ile doğru orantılıdır (78). Uyku kalitesi, uykunun niceliksel ve niteliksel yönlerini içerir. Uykunun niceliksel yönleri; uyku latensi, uyku süresi ve bir gecede uyanma sayısıdır. Uykunun niteliksel yönleri ise, uyku derinliği ve dinlendiriciliğidir. Uyku kalitesi; uyku kalitesi ile ilgili yakınmaların yaygın olmasından

ve kötü uyku kalitesinin birçok tıbbi hastalığın belirtisi olabileceğinden dolayı önemlidir (79).

2.1.8.Uyku Gereksinimi Ve Kalitesini Etkileyen Faktörler

Uygunun kalitesi ve etkinliğini etkileyen en önemli faktörler:

2.1.8.1. Yaş

Uyku kalitesi, yaşa bağlı olarak önemli seviyede değişiklik göstermektedir. Yaşın ilerlemesiyle beraber, vücutta birçok sisteme ait hastalıklar artar ve buna bağlı olarak uyku süresi, düzeni ve ritmi bozulur (27, 80, 81).

2.1.8.2. Cinsiyet

Cinsiyete bağlı olarak uyku problemleri farklılık gösterebilir. Cinsiyet ile ilgili yapılan birçok çalışmada kadınlar erkeklerle kıyaslandığında, kadınların daha çok uyku problemi yaşadıkları görülmüştür (81, 82).

2.1.8.3. Hastalık

İleri derecede böbrek hastalarında, kalp ve damar tıkanıklığı hastalıklarında, panik atak hastalarında, kronik migren durumunda ve daha birçok patolojik durumlarda bireylerin fizyolojik ve psikolojik olguları etkilenmekte olup, uyku kalitesi bozulabilmektedir (70, 84, 85).

2.1.8.4. Fiziksel Faaliyetler

Nonfarmakolojik olarak yapılan çalışmalarda düzenli şekilde yapılan egzersizlerin uykuyu olumlu yönde etkilediği gözlenmiştir. Fakat burada yapılan egzersizin süresinin, tipinin ve gün içerisinde hangi saat diliminde yapıldığının önemli olduğu ve bireyin yaş faktörüne de bağlı olarak uykuyu olumsuz yönde etkileyebileceği de vurgulanmıştır (86).

2.1.8.5. Emosyonel Durum (Duygu Durum)

Uyku süresi, sabah uyanma saati, uykuya dalma süresi ve sabah zinde bir şekilde uyanmış olmak; günlük yaşamda anksiyete, stres, korku, hüzn vb duygusal problemlerden olumsuz yönde etkilenmektedir (37, 87).

2.1.8.6. İlaçlar

İlaç kullanımı veya ilaca olan bağımlılık uyku-uyanıklık döngüsüne etki etmektedir. Hipnotikler, antidepresanlar, narkotikler, benzodiazepinler ve diüretik gibi ilaç grupları uyku kalitesini etkilemektedir. Özellikle psikiyatrik bozukluğu olan hastaların tedavisinde kullanılan antidepresan gibi ilaçların uyku üzerine etkileri oldukça fazladır (37, 87, 88).

2.1.8.7. Alkol ve Diğer Uyarıcı Maddeler

Alkol, sigara ve kafein oranı yüksek olan çay, kahve, kola gibi maddeler uyku bozukluklarına sebep olmaktadır. Özellikle kafein ile ilgili yapılan birçok çalışmada; kafeinin uyku kalitesini olumsuz etkilediği, uykuya dalmayı güçleştirdiği ve uykunun sık sık bölünmesine yol açtığı bulunmuştur. Alkol tüketen kişilerde ise; uykuya geçme süresinin uzadığı, uyku süresinin azaldığı, uyku etkinliğinin düştüğü gözlenmiştir. (34, 89).

2.1.8.8. Beslenme

Yapılan birçok çalışmada aşırı kilo ya da yetersiz beslenmenin uykuyu olumsuz yönde etkilediği ortaya konmuştur. Obezite, aşırı beslenme sonucu ortaya çıkmakla beraber, Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) için de büyük bir risk taşımaktadır. Bunun tersi olarak da yetersiz beslenme, uyku düzenini olumsuz etkilemektedir. Aşırı kilo alımı, uyku süresini uzatır ve geç uyanmalara neden olur. Kilo kaybı ise; erken uyanmalarla beraber uyku süresini kısaltır. (87, 90).

2.1.8.9. Çevre

Çevre düzeni, düzenli ve kaliteli bir uyku için oldukça önemli bir şarttır. İyi bir çevre; rahat bir yatak, sesten yalıtılmış ve sıcaklığı dengelenmiş bir oda, havalandırılmış ve ışıktan arındırılmış bir ortamdır. Bu çevre şartlarıyla beraber düzenli ve kaliteli bir uyku için zemin hazırlanmış olur (30, 91).

2.1.9. Uyku Ve Uyku Kalitesi Bozukluklarında Ortaya Çıkabilecek Durumlar

İlk olarak 1979 yılında, uyku hastalıklarını ortak bir çatıda toplamak, standart bir tanı ve tedavi belirlemek amacıyla sınıflama yapılmıştır. Yapılan bu sınıflama American Academy of Sleep Medicine (AASM) tarafından 1991 yılında revize edilmiş ve International Classification of Sleep Disorders-1 (ICSD-1) olarak yayınlanmıştır (92).

Bilinen tüm uyku ve arosal bozukluklar tanımlanmış, uyku bozuklukları 8 ana başlık altında toplanmış ve 2005 yılında ICSD-2 olarak yeniden düzenlenmiştir (93). 2014 yılına gelindiğinde AASM mevcut sınıflamayı tekrar düzenlemiştir. Bu düzenlemede özellikle her bölüm sonuna izole semptomlar eklenmiş ve 7 ana başlık altında ICSD-3 olarak tekrar yayınlanmıştır (Tablo 2.3) (94).

Tablo 2.3. Yeni uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-3) (94).

<p>1. İNSOMNİLER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kronik insomni • Kısa süreli insomni • Diğer insomni • İzole semptom ve varyantlar <ul style="list-style-type: none"> ✓ Aşırı yatakta kalanlar ✓ Kısa uyuyanlar
<p>2. UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUM BOZUKLUKLARI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obstrüktif uyku apne sendromu • Santral uyku apne sendromu • Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları • Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu • İzole semptom ve varyantlar <ul style="list-style-type: none"> ✓ Horlama ✓ katatreni
<p>3. HİPERSOMNİ İLE SEYREDEN SANTRAL HASTALIKLAR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Narkolepsi tip 1 • Narkolepsi tip 2 • İdyopatik hipersomni • Kleine-Levin sendromu • Medikal hastalıklara bağlı hipersomni • İlaç ve madde kullanımına bağlı hipersomni • Psikiyatrik hastalıklara bağlı hipersomni • Yetersiz uyku sendromu • İzole semptom ve varyantlar <ul style="list-style-type: none"> ✓ Uzun uyuyanlar
<p>4. SİRKADİYEN RİTİM UYKU-UYANIKLIK BOZUKLUKLARI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gecikmiş uyku-uyanıklık fazı bozukluğu • İleri uyku-uyanıklık fazı bozukluğu • Düzensiz uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu • 24 saatlik olmayan uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu • Vardiyalı çalışma • Jet-lag • Spesifiye edilemeyen sirkadiyen ritim bozuklukları
<p>5. PARASOMNİLER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non-REM ilişkili parasomniler <ul style="list-style-type: none"> ✓ Arousal bozuklukları ✓ Konfüzyonel arousallar

<ul style="list-style-type: none"> ✓ Uykuda yürüme ✓ Uyku terörü ✓ Uyku ilişkili yeme bozuklukları • REM ilişkili parasomniler <ul style="list-style-type: none"> ✓ REM uykusu davranış bozukluğu ✓ Tekrarlayıcı izole uyku paralizi ✓ Kabus bozuklukları ✓ Diğer parasomniler ✓ Exploding head sendromu ✓ Uyku ilişkili hallüsinasyonlar ✓ Uyku enürezis ✓ Medikal durumlara bağlı parasomniler ✓ İlaç veya madde kullanımına bağlı parasomniler ✓ Spesifiye edilemeyen parasomniler
<p>6. UYKU İLE İLİŞKİLİ HAREKET BOZUKLUKLARI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Huzursuz bacak sendromu • Periyodik bacak hareketleri • Uyku ilişkili bacak krampları • Uyku ilişkili bruksizm • Uyku ilişkili ritmik hareket bozuklukları • İnfantların benign uyku myoklonusu • Uyku başlangıcında propriospinal myoklonus • Medikal hastalıklara bağlı uyku ilişkili hareket bozuklukları • İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hareket bozuklukları • Spesifiye edilemeyen uyku ilişkili hareket bozuklukları
<p>7. DİĞER UYKU HASTALIKLARI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uyku ile ilişkili medikal ve nörolojik hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> ✓ Fatal familyal insomni ✓ Uyku ilişkili epilepsi ✓ Uyku ilişkili baş ağrısı ✓ Uyku ile ilişkili laringospazm ✓ Uyku ile ilişkili gastroözofagial reflü ✓ Uyku ile ilişkili miyokardiyal iskemi • ICD-10-CM ile kodlanan madde kullanımına bağlı uyku bozuklukları

Uyku bozukluğu uzun yıllar önce herhangi bir rahatsızlığın ya da hastalığın belirtisi olarak bilinirdi. Son 40 yılda ise kendi başına bir hastalık, sendrom olarak kabul edilmeye başlanmıştır (3). Uyku hastalıkları sadece uykuda ortaya çıkan anormal durumlar ve uykuya ait bozukluklardan oluşur. Burada söz konusu olan uykuya dair bozukluklar; uykunun normal standartlardan az veya çok olması ya da uykunun zamansız olması durumlarından oluşur (4).

Toplumda uyku bozuklukları oldukça sık görülmektedir. Toplumdaki bu şikâyet %10' u kapsamaktadır. Uyku ile ilgili 80' e yakın bozukluk tanımlanmasına rağmen, en sık görüleni insomnia' dır (95).

2.2.İNSOMNİA

Bir yetişkin için hiçbir koşula bakılmaksızın ortalama uyku ihtiyacı 7,5-8 saat kadardır (96). İnsomnia, uyku bozukluğunda en çok karşılaşılan ve nüfusun büyük bir çoğunluğunu etkileyen en yaygın hastalıktır (97). Gün içindeki standart işlevselliğin sürdürülebildiği, sabah dinlenmiş ve zinde hissettiren yeterli uykuyu alamamak, insomnia olarak tanımlanmaktadır (95). İnsomnia hastalığının tanısı konulabilmesi için en az 3 aylık bir süreçte uykuya dalma ve uykuyu sürdürmede güçlük olması ve bunun bir sonucu olarak dinlendirici bir uyku olmaması gerekmektedir. Uyku ihtiyacı kişiden kişiye değişmektedir. Sağlıklı bir yetişkinde ortalama uyku ihtiyacı 7,5-8 saat iken; bazıları 4 saat ya da daha az, bazıları da 9-10 saat ve daha fazlasına gereksinim duymaktadır. Bunun sonucu olarak uykusuzluk şikâyeti toplam uyku süresinden bağımsızdır, denilebilir. İnsomnia tanısı almış kişiler; gün içerisindeki aktivitelerinde bozulma ile birlikte, yorgun olarak ve sabah normalden daha erken saatlerde uyanma ve uykuya dalmak ile uykunun devamlılığını sağlayamamaktan şikâyetçidirler. Yaş, cinsiyet, stres, depresyon, ilaç, alkol kullanımı gibi faktörler insomniada artışı tetikleyen etmenlerdir (7).

ICSD-2 VE ICSD-3 farklı şekillerde insomnia' yı sınıflandırmıştır. ICSD-2 biraz daha uzun bir sınıflama yaparken, ICSD-3 bu sınıflamayı oldukça kısaltmıştır (Tablo 2.4) (98);

Tablo 2.4. Uluslar arası uyku bozuklukları sınıflandırması (98).

ICSD-2' ye Göre İnsomnia Sınıflaması	ICSD-3' e Göre İnsomnia Sınıflaması
<ul style="list-style-type: none"> • Uyumsal- Akut insomnia 	<ul style="list-style-type: none"> • Kronik insomnia
<ul style="list-style-type: none"> • Psikofizyolojik insomnia 	<ul style="list-style-type: none"> • Kısa süreli insomnia
<ul style="list-style-type: none"> • Paradoksal insomnia 	<ul style="list-style-type: none"> • İzole semptom ve varyantlar ✓ Aşırı yatakta kalanlar ✓ Kısa uyuyanlar
<ul style="list-style-type: none"> • İdyopatik insomnia 	
<ul style="list-style-type: none"> • Psikiyatrik bozukluklara bağlı insomnia 	
<ul style="list-style-type: none"> • Yetersiz uyku hijyeni 	
<ul style="list-style-type: none"> • Çocukluk dönemi davranışsal insomnia 	
<ul style="list-style-type: none"> • Tıbbi duruma bağlı insomnia 	
<ul style="list-style-type: none"> • İlaç ya da maddeye bağlı insomnia 	
<ul style="list-style-type: none"> • İlaç ya da maddeye bağlı olmayan insomnia, belirlenmemiş insomnia 	
<ul style="list-style-type: none"> • Fizyolojik insomnia 	

İnsomnia şikâyeti olan hastaların, hastalık bulgularının sadece bir sınıfa bağlı kalacak belirtileri yoktur. İnsomnia sınıflandırmasında yapılan güncellemelerin en büyük sebeplerinden biri buyken diğeri, tedavi etkinliğinin artırılmasıdır. İnsomnia' nın klasik belirtileri; uykuya dalmada zorluk, uykuyu sürdürmede güçlük, sabahları yorgun ve erken uyanmadır. Yapılan güncellemeler, şikâyetler ile ilgili daha iyi bir anlayış ve daha uygun bir sınıflama sunmaktadır. Bu sınıflamayla klinisyenlere ve araştırmacılara yardım ve kolaylık sağlanması amaçlanmaktadır (99).

Bir hastanın insomni tanısı alabilmesi için; sadece geceleri uykuya alakalı sıkıntı yaşamaması bunun yanında gündüz vakitlerinde de uyanık olduğu zamanlarda aktivitelerinin etkilenmesi gerekmektedir (Tablo 2.5) (100).

Tablo 2.5. İnomnia tanı ölçütleri (101).

DSM-5' E GÖRE İNSOMNİA TANI ÖLÇÜTLERİ.
<p>A. Başlıca yakınma, aşağıdaki belirtilerden birinin (ya da daha fazlasının) eşlik ettiği, uykunun niceliği ya da niteliği ile ilgili memnuniyetsizlik yakınmasıdır.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uykuyu başlatma güçlüğü 2. Uykuyu sürdürmede zorluk (sık uyanışlarla karakterize edilen veya uyanıştan sonra uykuya dönmede zorluk) 3. Çok erken uyanma ya da kronik nitelikte dinlendirici olmayan düşük kalitede uyku yakınması.
<p>B. Uyku bozukluğu, sosyal, mesleki, eğitimsel, akademik, davranışsal veya diğer önemli alanlarda klinik olarak önemli derecede sıkıntı veya bozulmaya neden olur.</p>
<p>C. Uyku güçlüğü haftada en az 3 gece gerçekleşir.</p>
<p>D. Uyku güçlüğü en az 3 ay vardır.</p>
<p>E. Uyku bozukluğu uyumak için elverişli bir ortam olmasına karşın ortaya çıkmaktadır.</p>
<p>F. Uyku bozukluğu, başka bir uyku-uyanıklık bozukluğu ile daha iyi açıklanamaz ve yalnızca başka bir uyku-uyanıklık bozukluğunun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır.</p>
<p>G. Uykusuzluk bir maddenin (kötüye kullanılan bir madde, bir ilaç) fizyolojiye ilgili etkilerine bağlanmaz.</p>

İleri yaş, kadın cinsiyette olmak, psikiyatrik bir hastalığı bulunmak, stresli yaşam şekli, fiziksel inaktivite, düzensiz yatma saatleri, alkol ve kafein içerikli tüketim insomni için önemli risk faktörleridir (102).

2.2.1.İnsomnia' nın Bazı Alt Tipleri

2.2.1.1. Akut İnsomnia

İnsomnia belirtileri ve şikayetleri 3 aydan daha kısa bir süre devam ettiği takdirde akut insomnia olarak adlandırılır (103).

2.2.1.2.Psikofizyolojik İnsomnia

Psikofizyolojik insomnia grubuna dahil olan hastalar genellikle uyuyamayacakları için bir korku ve endişe duyarlar ve bundan dolayı uykuya dalamazlar. Yapılan çalışmalarda bu hastaların kendi yatakları haricinde daha iyi uyudukları belirlenmiştir (4).

Psikofizyolojik insomnia tanılı hastalar gün içinde kendilerini yorgun, huzursuz hisseder ve uykusuzlukla ilgili olumsuz inançları vardır. Yatak odası, yatak, yastık vb nesnelere kişide uykusuzluk problemine yol açacak uyarıcılar olarak algılanır. Hasta birey bu nesnelere şartlanır. Bu nedenle psikofizyolojik insomnia, şartlanma uykusuzluğu olarak da isimlendirilir. Psikofizyolojik uykusuzluk ile birlikte genellikle stres ve anksiyete bozuklukları, gecikmiş uyku fazı bozuklukları ve sendromu da görülür. Hastalar uyuma düşüncesinin yanında koşullu uyarılma geliştirmiştir. Bu hastaların gündüz aktiviteleri ve sosyal ilişkileri genellikle iyidir. Bütün bunların yanı sıra kişi aşırı yorgunluk ve uykusuzlukla beraber gelişen çaresizlik hissedebilir (103).

Psikofizyolojik uykusuzluğu açıklayan birçok görüş bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi de uykuya dalmada endişe, kaygı gütmesidir ve böyle bir kaygıyla beraber otonomik sinir sistemi (OSS) koşullanma durumu pekişmektedir. Kişi uykuya dalamıyorum diye endişe içine girdikçe OSS uyarılması oluşmakta ve uyku haline geçme zorlaşmaktadır. Bu uyarılmışlıkla beraber bilişsel, duygusal ve bedensel etkiler oluşur ve zihinsel aktivitede hızlanma izlenir (103). Hastalığa yatkınlık gösteren bireyler çoğunlukla hastalık öncesinde uykusuzluğu başlatan bir dönem yaşadıklarını belirtirler. Söz konusu olan bu dönemde stres faktörü ile ortaya çıkan uykusuzluk yaşanmıştır; fakat geçmişten süregelen uykusuzlukları başlangıçtaki nedenle ilişkili değildir. Geçmişte yaşanan böyle bir uykusuzluk kişide anksiyete ya da korkuya yol açmış ve yaşanan bu uykusuzluk tablosu olumsuz bir etki bırakmıştır. Zamanla kişi uyuyamayacağını düşünmeye başlayıp, uykusuzluk gecesi geçirmekten korkar hale gelir. Bu korkuyla her gece uyumak için kendisini zorlamaya başlar ve uykuya dalmakta güçlük yaşadığında uyuma ümidiyle yatakta beklemeye başlar. Bu bekleme sürelerinin

sonunda yatakta ve uyunan mekânda sıkıntı olduğu duygusuna kapılır. Uykusuz geçen günlerin sonunda çoğunlukla uyuyamama korkusu gelişir. Hasta “bu gece de uyuyamayacağım” düşüncesine kapılır, uyuyamayacağı korkusunu unutmaya ve uykuya dalmaya çabalar; ancak bu çabaları kaygısını arttırır. Artan bu kaygılar, uykunun gecikmesine sebep olur. Uykusuz bir gece daha geçiren hastanın bu görüşleri pekişerek, uykusuzluğu ile ilgili olumsuz inançları giderek güçlenir (103).

2.2.1.3. Paradoksal İnsomnia

ICSD-1 ve 2’ de ‘subjektif insomni’ veya ‘uykunun yanlış algılanması’ olarak da adlandırılan paradoksal insomnide aslında gerçek bir insomni olmamasına rağmen; kişinin uyku gereksinimi ile uyku beklentisi bağdaşmamaktadır. Bunun sonucu olarak hasta, aslında uykusu yeterli olsa bile uykusuz kaldığını iddia eder (4). Kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülen bu bozukluğun genel popülasyondaki yaygınlığı bilinmemekte olup insomni grubunun %5’ ini oluşturduğu bilinmektedir (93).

Hastalarda yapılan nesnel değerlendirmede bir sorun tespit edilemediği halde, hastalar ya hiç uyumadıkları ya da çok az uyku ile idare ettikleri algısına kapılırlar. Bazı hastaların bedensel işlevleri ile ilgili kaygıları yüksektir ve bunu takıntı haline getirmiş olmaları bu yanlış algıya neden olabilmektedir (103).

Birçok kişi uyku esnasında zihinsel aktivitelerinin tamamen durduğu şeklinde yanlış bir inanca sahiptir. Bu durumda uyku halindeyken olan şeyleri hatırlayamama özelliği ile uykuda zihinsel süreçlerin durması ya da hiç olmayışı birbirine karıştırılmaktadır. Bu problemi yaşayan kişiler tarafından uykuda zihinsel aktivitenin devam etmesi uyumadığının delili olarak görülmektedir. Diğer yandan bu olgular kişiye sürekli “acaba uykuda mıyım?” sorusunu sordurur ve bu da uyku bölünmesinin diğer bir sebebidir. Çünkü bu soruyu her akla geldiğinde kişi kendini gözlemler ve bu da uykuyu bozucu etki gösterir (103).

Paradoksal insomni hastalarında depresif özellikler, kaygı ve endişe belirtileri, sürekli kendi bedenini gözleme ve felaket yorumları sık kullanma özellikleri izlenir. Böyle bir tablo gelişiminde uyku sırasında merkezi sinir sisteminin aşırı aktivasyonunun rol aldığı düşünülmektedir (103).

Hastalar nesnel uyku datalarıyla kıyaslandığında uykuya dalma ve gece uyanık kaldığı sürelerinin ortalama 1,5 kat daha fazla, toplam uykuda kalma sürelerinin ise %50 daha kısa olduğunu tahmin etmektedirler. İleriye yönelik uyku günlüğü takip edildiğinde hastaların belirttiği uyku süresinin kısa olmasına rağmen, nesnel ölçümlerde bu sürenin daha uzun olduğu görülmektedir. Gece boyu hiç uyumadıklarını söyleyen bu hastaların, beklenenin aksine gün içinde uykusuzluğa bağlı olumsuz etkileri yaşamadıkları gözlenir (103).

2.2.1.4. İdiopatik İnsomnia

Biyolojik temeli daha belirgin olan bir uykusuzluk türüdür ve nedeni iyi bilinmemekle beraber kendiliğinden başlar. Bu insomnia türü süreklilik gösterir ve inatçı bir kimliğe sahiptir. Altta yatan bir etmen yok diye bilinir ve çocukluktan başlar. Olumsuz ve stresli bir yaşama bağlı olmamakta; beyinde uykuyu düzenleyen döngü sorumlu tutulmakta ve genetik olduğu düşünülmektedir. Çoğunlukla birinci derece yakınlarında benzer yakınmalar gözlenir. Genç erişkinlerin yaklaşık %1' inde görülür (103).

2.2.2.İnsomnia Hastalarının Psikolojik Özellikleri

Uykusuzluk şikâyetleriyle tedaviye başvuran hastalar, daha çok anksiyete ve depresyon belirtileri ile ilişkilendirilmektedir. Özellikle uyuyamama ile alakalı endişe en sık rastlanan olgudur. Uykusuzluk sürekli hale gelmeye başladığında, uykusuz kalmanın sebep olabileceği sonuçlarla ilgili endişeler daha çok ön plana geçmektedir. Bu endişeler giderek kişilik özellikleri haline dönüşmeye başlar. Kişide düşünce takıntıları, korku, kaygı, endişe oluşturmaya eğilimli distimik kişilik özellikleri oluşmaya başlar (104).

2.2.3.İnsomni-Anksiyete Bozukluğu- Depresyon İlişkisi

Uyku problemi olan bireylerde, uykusuzluk belirtisi ile birlikte bulunan fiziksel ve ruhsal bozukluklar değerlendirilmelidir. Uykusuzluk probleminin mi yoksa fiziksel ve ruhsal bozukluklarının mı önce ortaya çıktığı belirlenmeli ve bu iki olgunun arasındaki ilişki incelenmelidir.

Psikofizyolojik ve idiyopatik insomni olduğu düşünülen hastalarda, anksiyete bozukluğu ve buna benzer bir olgunun olup olmadığına dair tanıların yapılması önemlidir. Burada sayılan önemli uykusuzluk verilerinde mevcut olan kaygı, uykuya dalamama odaklıdır. Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB)' nda ise uyku ile alakalı kaygı diğer

başka kaygı belirtilerinden sadece birisidir ve genellikle YAB' da ön plana getirilmez. Hasta bireyler her iki durumda da yorgunluk ve konsantrasyon güçlüğü şikayetlerini öncelikli olarak dile getirebilir. Ancak uykusuzluk şikâyetlerinde bu yakınmalar uykusuzluğun bir sonucu iken, YAB' da aşırı kaygılanmanın bir sonucu olarak ortaya çıkmıştır. Ayırıcı tanıda göz önünde tutulan ve önemli bir nokta olan depresyonda ise en belirgin şikâyet keder, sıkıntı ya da yapmaktan zevk aldığı etkinliklere karşı ilgi ve istek azlığıdır. Bu şikâyetlere, kendini değersiz hissetme, uyku ve iştahta azalma gibi bedensel belirtiler de eşlik eder. Birincil uykusuzluğu olan hastalarda bu etkinliklerin azalması daha az görülür ve böyle bir durumla karşılaşıldığında sebep olarak uykusuzluğa bağlı gelişen yorgunluk gösterilir. Birincil uykusuzlukta görülen bu isteksizlik halleri ve yatakta daha fazla zaman geçirme isteği ikincil bir depresyona sebebiyet verebilir (105).

2.3.SİRKADİYEN RİTİM

Yaklaşık olarak bir günü ifade etmekte kullanılan “sirkadiyen” terimi, circa (yaklaşık) ve dies (gün) anlamına gelen Latince sözcüklerin birleşmesinden oluşur. Sirkadiyen ritme ait başlangıç ve sonlanma gibi özellikler faz; ritimdeki tek bir döngü için geçen zaman dilimi periyot olarak tanımlanmaktadır. Organizmanın yaklaşık bir günlük biyolojik ve fizyolojik değişimleri, sirkadiyen ritim olarak ifade edilir. En belirleyici sirkadiyen ritim, insandaki uyku-uyanıklık döngüsüdür (8, 106).

Her insanın uyku-uyanıklık döngüsü farklılık gösterir ve kişinin biyolojik saati ile uyum içindedir. Bireyin bu durumu ise kendi sirkadiyen ritmiyle uyumludur (60, 61). Biyolojik saat, kişinin belli bir saat diliminde uykuya dalmasına, başka bir saatte ise uyanmasına sebep olur (22). Başka bir deyişle günün belli dönemlerinde uykuya olan eğilimin daha fazla ya da daha az olmasını sağlar (31). Birçok fizyolojik etkinlik, (örneğin vücut ısısı ve uyku gibi) ile psikolojik etkinlikler (üzüntü, neşe ve benzeri gibi) sirkadiyen ritim tarafından düzenlenmektedir (107). Bazı insanların performansları sabah erken saatlerde, bazılarının ki akşam, bazılarının ki ise gece en üst düzeyde olur. Bunu açıklayan ise sirkadiyen ritimdir (62).

Ultradiyen, sirkadiyen, infradiyen ve sirkannual ritimler; günlük yaşamımızda etkisi altında kaldığımız ritimlerdir. Ultradiyen ritimler, gün içinde birden fazla döngüsü olan ritimlerdir. Sirkannual ritimler yaklaşık bir yılı kapsayan ritimlerdir. İnfradiyen ritimler ise bir günden fazla sürer; örneğin, haftalar ya da aylar sürer. Sirkadiyen ritimler ise

yaklaşık bir günü kapsar (11, 12). Bunlardan en önemlisi sirkadiyen ritmimizdir. Sirkadiyen ritimler; beynimizde ön hipotalamusta yerleşmiş olan SCN kontrolündedir. Biyolojik saat olarak da adlandırılan sirkadiyen ritim; 24 saatlik bir zaman ölçeği üzerinde gerçekleşen değişiklikler ile karakterizedir. Bu saat aynı zamanda organizmanın çevreyle olan uyumuna yardım eder ve uyku-uyanıklılık döngüsünün ayarlanmasına öncülük eder (13, 14).

Sirkadiyen saat; transkripsiyon faktörü olan *CLOCK* ve *BMAL1* ve bunların hedefi olan *PERIOD* ve *CRYPTOCHROME* adı verilen dört gen/proteinden oluşan bir düzenleyici transkripsiyon-translasyon geribildirim döngüsünden meydana gelir. *CLOCK/BMAL* aktivitesinin inhibisyonu, *PERIOD* ve *CRYPTOCHROME*' un nükleusa girmek için sitoplâzma dimerize olmasıyla sağlanır. Sirkadiyen saat; DNA hasar ve tamir mekanizmaları, hücre çoğalması, kontrol noktaları, programlanmış hücre ölümü ya da hücre intiharı ve kanserde önemli rol oynamaktadır (108).

Anterior hipotalamusta ikili yapı olarak bulunan suprakiazmatik nükleus sirkadiyen ritmi düzenleyen ana merkezdir (109). SCN; vücut ısısının dengesi, uyku-uyanıklık döngüsü ve bazı hormonların (büyüme hormonu, kortizol ve melatonin) kontrolünden sorumludur. Bu mekanizma, farklı koşullarda ritmik fonksiyonların sürdürülmesine yardımcı olurken aynı zamanda, organizmanın fizyolojik işleyişinin dış çevre ile uyum halinde çalışmasını sağlar. Işık ise, en önemli ritim düzenleyicidir. Işığın yanı sıra diğer düzenleyici faktörler, sosyal ve fiziksel aktivitelerdir. Retinal ganglion hücreleri melanopsin içerir ve bu hücreler ışığa duyarlıdır. Işığa duyarlı bu hücreler tarafından ışık algılanır ve retinohipotalamik yolak ile SCN' ye aktarılır. Işık uyarısı, karmaşık nöral ağlar tarafından superior servikal ganglion üzerinden pineal beze geçişi sağlanır ve ışığın etkisi ile melatonin sentezi baskılanır (Şekil 2.9). Dış ortamdaki aydınlık ve karanlık döngüsü sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde çok önemli bir yer teşkil eder. Melatonin sentezi ve salınımı gece ışısız karanlık ortamda uyarılmakta ve gündüzleri ise ışığın etkisi ile baskılanmaktadır (110, 111). Karanlık ortam melatonin sentezini uyarırken, gece ışığa maruz kalmak melatonin seviyesinde düşmeye sebep olur. Melatoninin kronobiyotik etkisi bulunmaktadır. Bunun yanı sıra melatoninin, hipnotik etkisi de mevcuttur. SCN' da bir nöronal ateşleme meydana gelir. Bu ateşleme melatonin tarafından baskılanır; böylece uykuyu başlatıcı ve sürdürücü etki sağlanır. Dışarıdan oral yolla melatonin alımı, uyku getirici yani hipnotik etki oluşturur (112).

Işığa maruziyet ve melatonin uygulama saatine göre endojen ritimde fazın gecikmesi ya da erkene geçmesi sağlanabilir. Akşam saat dilimlerinde melatonin uygulanması fazı erkene kaydırırken, sabah saat dilimlerinde uygulanması fazın gecikmesine sebep olur. Bunun tam tersi ışık altında kalma için geçerlidir. Akşam saatlerinde yoğun ışık etkisi altında kalma fazın gecikmesine, sabah erken saatlerde ışık etkisi altında kalma ise fazın erkene kaymasına sebep olur. Sirkadiyen ritim bozukluklarındaki faz değişimlerinin düzenlenmesi, uygun saatlerde parlak ışık ve melatonin uygulanması ile sağlanabilir (113, 114).

Sirkadiyen ritimler, organizmada birçok düzenlemede rol oynamaktadır. Örneğin; hücre döngüsünde rol oynayan proteinlerini, büyüme faktörlerini, pıhtılaşma faktörlerini, bağışıklık fonksiyonlarını ve birçok genin ekspresyonunu düzenlemektedir (15). Ayrıca sirkadiyen mekanizmalar; kan basıncının kontrolü, kalp atımı, doku büyümesi ve kan şekerinin düzenlenmesi gibi önemli fizyolojik işlemler ile doku dengesinde kritik rolü olan hücresel yollarda önemli bir işleve sahiptir (12, 13, 16).

2.3.1.Melatonin

Melatonin, N-asetil 5-metoksi triptamin olarak bilinir. Özellikle gece saatlerinde epifiz bezi (pineal gland) tarafından salgılanan melatonin doğal bir nörotransmitterdir (116). Melatonin, vücutta birçok biyolojik ve fizyolojik aktivitelerde önemli rol oynar. Ayrıca sirkadiyen ritim üzerine oldukça etkili bir hormondur. Melatonin hormonunun en temel görevi, vücudun biyolojik saatini korumak ve ritmini ayarlamaktır. Biyolojik ritimdeki görevinin yanı sıra, hücrelerin yenilenmesinde ve bağışıklık sisteminde de işlevi mevcuttur (116).

İlk olarak 1958 yılında, pineal bez kaynaklı bir molekül tarafından kurbağanın koyu renkli derisinin rengini açması ve amfibiya derisinin pigment hücrelerindeki melatonin granüllerinin aglutine etmesiyle melatonin tanımlanmıştır. Ancak memelilerde yapılan çalışmalarda melatoninin pigment üzerine etkisinin olmadığı anlaşılmıştır (117).

Pinealosit hücrelerinin ışığa duyarlı olmasıyla melatonin hormonunun salgılanması arasında doğrusal bir ilişki mevcuttur. Işıkla oluşan engellenme, karanlıkla beraber ortadan kalkar ve melanositlerin melatonin salgılaması tekrar artar ve döngü bu şekilde devam eder. Melatonin salgılanmasının en fazla olduğu saat dilimi 23.00-05.00 arasındadır ve bu saatlerde melatoninin kandaki konsantrasyonu 3-10 kat artış gösterir (118). Melatonin sentezinin özel bir sirkadiyen ritmi mevcuttur. Melatonin salınımı her

saat diliminde farklılık gösterir. Akşam 21.00-22.00 saatleri arasında melatonin salınımı artmaya başlar ve 02.00-04.00 saatlerinde en yüksek düzeye ulaşır. Bu artışın yanı sıra sabah saat 05.00-07.00 saat diliminde azalmaya başlar ve son olarak 07.00' dan sonra hayatsal faaliyetlerin en düşük olduğu seviyelere düşer. Melatoninin kan konsantrasyonu da saatle beraber değişiklik göstermektedir. Melatoninin kan konsantrasyonu gece saatlerinde 50-200 pg/dl düzeylerinde iken, gündüz saatlerinde ortalama 0-20 pg/dl ye kadar düşer. Sağlıklı bir bireyde gece boyunca yaklaşık olarak 30 mg melatoninin sentezi gerçekleşir (116, 118, 119).

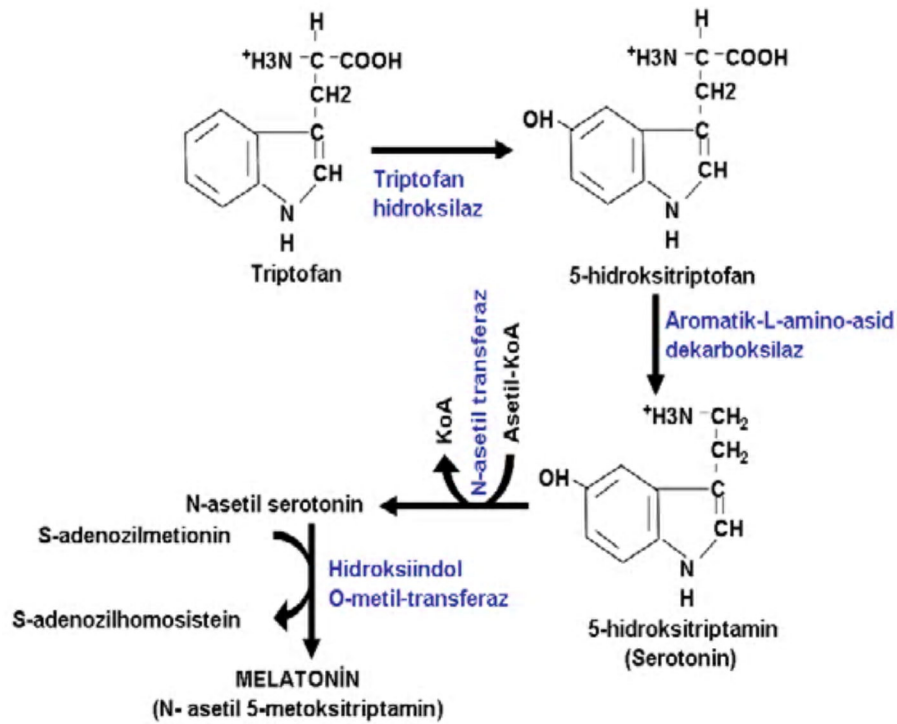
Metabolizması karaciğer tarafından gerçekleştirilen melatonin, triptofandan sentezlenen bir indol bileşiğidir. Metabolize olan melatonin 6-hidroksi-mel' e dönüştürülür. Bunun sonucunda idrar yoluyla atılan temel bileşen ise 6-sulfatoksi-mel' dir. İdrar bileşeni olan 6-sulfatoksi-mel özellikle çocuklarda epifiz bezinin aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılır (120). Melatonin sentezi sadece epifiz bezi ile sınırlı değildir. Kan dolaşımındaki melatonin miktarının ortalama %80' i epifiz bezi tarafından sentezlenir (121). Hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT) enzimi, melatonin sentezinde görev alır. Bu enzim epifiz bezi dışında başka organlarda da bulunur. HIOMT' nin epifiz bezi dışında başka organlarda bulunuyor olması melatonin sentezinin epifiz bezi dışında da gerçekleştiğini düşündürmüştür. Ratlarda yapılan bir çalışmada, Harder bezinin melatonin salgıladığı gözlenmiştir. Bu salgılanma sonucunda ise, yaşa ve gece-gündüz periyoduna bağlı olarak değiştiği bulgusuna ulaşılmıştır. Harder bezinin dışında da vücutta melatonin sentezlenen yerler gözlenmiştir. Bunlar lakrimal bez, retina, eritrositler, trombositler ve gastrointestinal sistemdeki bazı hücrelerdir. Fakat bütün bu melatonin sentezlerinin miktarlarının kan dolaşımındaki melatonin seviyesine katkısı oldukça küçüktür (121, 122).

2.3.1.1. Melatonin Metabolizması

Triptofan, melatonin sentezine öncülük eden esansiyel bir aminoasittir ve zorunlu olarak besinlerle dışarıdan alınması gerekmektedir. Bu madde, epifiz bezi tarafından plazmadan alınır. Epifiz bezinin parenkiminde yer alan ve melatonin hormonunu salgılayan hücre olan pinealositlerde triptofan, triptofan hidroksilaz ile öncelikle 5-hidroksitriptofan'a hidroksillenmektedir. Serotonin üretim yolağının ilk enzimi olan ve nörotransmitter olarak bilinen triptofan hidroksilaz enzimi, yolağın hız sınırlayıcı basamağını oluşturur. Ayrıca bu enzim O_2 ve tetrahidrobiopterin (BH_4)' i kofaktör yani

enzim aktive edici olarak kullanır. B6 vitamini ise; bu reaksiyonda koenzim olarak rol oynar (123). Pinealositlerde gerçekleşen bu reaksiyon ayrıca sinir sistemi ve karaciğerde de meydana gelir (124). Reaksiyon sonucu oluşan 5-hidroksitriptofan, doğal olarak ortaya çıkan bir ara metabolittir. Serotonin ve melatonin sentezi için gerekli olan 5-hidroksitriptofan kan-beyin engelini kolaylıkla geçebilir (125). Yapılan çalışmalara göre, fazla miktarda triptofan B6 vitamini ile verildiğinde metabolize olur ve vücuttan atılır (126, 127).

L-aminoasid dekarboksilaz enzimi 5-hidroksitriptofan' ın karboksil grubunu kaybetmesine sebep olur. Sonuç olarak 5-hidroksitriptofan, 5-hidroksitriptamin'e (serotonin) dönüşür. Oluşan serotonin yani, 5-hidroksitriptamin kan-beyin engelini geçemez. N-asetil transferaz (NAT) enzimi aracılığı ile asetillenir, N-asetilserotonin'e dönüşür. N-asetilserotonin ise HIOMT aracılığıyla melatonine dönüşür (Şekil 2.8). Serotonin miktarının azalması ile melatonin sentezinin artması bir döngüdür. Böyle bir döngü sonucunda gece saatlerinde serotonin melatonine dönüşür (121, 122, 128).



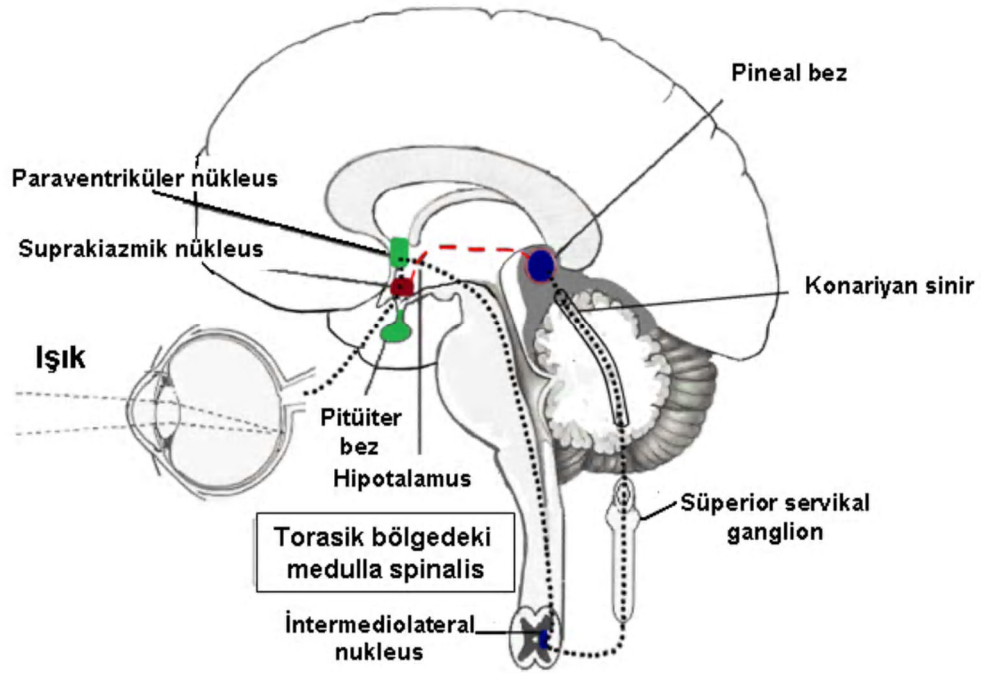
Şekil 2.8. Melatonin Sentezi, Ara Kademeleri ve Görev Alan Enzimler (128).

Yapılan hayvan deneylerinde, NAT enzimi aktivitesinin ve melatoninin kan seviyesinin karanlıkta en üst düzeye ulaştığı gözlenmiştir. Aynı zamanda gece saatlerinde, epifiz bezinde norepinefrin dönüşümü ve bezi uyaran sempatik sinir liflerinden kaynaklanan kendiliğinden aktivasyon gerçekleşir. Bu aktivasyonun ve melatoninin kan seviyesinde en üst noktaya ulaştığı saatler aynı zaman dilimine rastlamaktadır. Karanlık dışında yani, ışık altında bu sempatik aktivite baskılanır ve NAT enzim aktivitesi ve melatonin kan seviyesi hızlı bir düşüş gösterir (129).

2.3.1.2. Melatonin Sentezini Etkileyen Faktörler

Birçok faktör melatonin sentez ve salınımını etkiler. Söz konusu olan bu faktörlerden en önemlisi hiç şüphesiz ışık; yani ortamın aydınlık veya karanlık olmasıdır. Başka bir şekilde ifade edilecek olursa melatonin sentez ve salınımında ki temel unsur gece ve gündüz durumudur. Fotonöroendokrin kontrol olarak tanımlanan bu mekanizma sayesinde melatonin sirkadiyen ritim göstermektedir (116, 130). Kısaca, melatonin sentez ve salınımı karanlıkta artmakta, aydınlıkta ışık ile birlikte baskılanmaktadır (116, 129).

Melatonin sentez ve salınımında karanlık ne kadar öncelikliyse, baskılanmasında da ışık anahtar unsurdur. Işık, retinohipotalamik yolla önce suprakiazmatik nükleusa ve sonra paraventriküler nükleusa retinadaki fotoreseptörler aracılığıyla iletilir. Hipotalamusun bir bölgesi olan paraventriküler nükleustaki sinirler aracılığıyla çıkan impuls yani uyarı, omuriliğin (medulla spinalisin) intermediolateral kolonundan geçerek süperior servikal gangliona ulaşır. Süperior servikal ganglion, bir sempatik gangliondur (122). Bu uyarılar daha sonra süperior servikal gangliondan çıkan postganglionik sinirler vasıtasıyla koronarian sinirler ile epifiz bezine ulaşır (Şekil 2.9). Bu sinyallerin uyarıcı etkisi karanlıkta artar. Karanlıkta artmasının zıttı olarak uyarıcı etki aydınlıkta azalır (122).



Şekil 2.9. Memelilerde Melatonin Üretim Yolağı (122).

Norepinefrin, epifiz bezindeki en önemli nörotransmitter' dir. Norepinefrin' in çalışması, pinealosit membranındaki postganglionik reseptörlere yani β_1 ve α_1 adrenerjik reseptörlere bağlanması şeklinde gerçekleşir. Melatonin sentezinin kısmen %85' i β_1 reseptörlerinin uyarılmasıyla olur. α_1 reseptörlerinin uyarılmasıyla ise, melatonin sentezinin yaklaşık %15' i gerçekleşir (130). Norepinefrin hormonunun pinealosit membranında bulunan adrenerjik reseptörlere bağlanması, karanlık uyarısının pineal beze ulaşmasıyla sağlanır. Böylece bir reaksiyon döngüsü başlar. Hücre içindeki c-AMP ve NAT enziminin artışı, pinealosit hücre zarlarında adenil siklaz aktivasyonunun bir sonucudur. Bu reaksiyonlar sonucunda melatonin sentez ve salınımı artar (116, 131). Üretilen bu melatonin, amfoterik bir bileşik olduğundan hem lipofilik hem de hidrofilik özelliğe sahiptir ve depolanamaz. Depolanmadığından dolayı, beyin omurilik sıvısı (BOS) dahil olmak üzere tüm vücut sıvıları ve kana hızlı bir biçimde dağılır (130).

Beyin fonksiyonlarında melatonin, oldukça önemli bir rol oynar. Bunun yanı sıra beyindeki kan dolaşımı üzerinde de etkili olduğu düşünülmektedir. Sürekli ağrı kesici kullananlara melatonin verilmesi ağrı kesici kullanımını azalttığı bildirilmiş ve bu etkinin opioid reseptörleri aracılığıyla gerçekleştiği ön görülmektedir (118).

2.3.1.3. Melatonin, Uyku ve Uykusuzluk

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, karanlık ve gün ışığıyla uyku-uyanıklık döngüsünün ilişkisi anlaşılmaya başlanmıştır (116). Uyku regülasyonunda temel mekanizma, ışık veya karanlık etkisinde kalmaktır (130). Retinadan, beyindeki hipotalamik alana kadar olan bir sinir yolunun uyarılması ışığa maruziyetle olur. Suprakiazmatik nükleus, beyindeki hipotalamik alanda bulunur. Beynin diğer alanlarına giden hormonları, vücut ısısını, uyku veya uyanıklık hissini kontrol eden sinyalleri başlatan SCN, tüm vücudu etkisi altında bırakan aktiviteleri düzenleyen bir saat gibi çalışır. Günün ilk ışıklarına maruz kalmak SCN' deki saati uyarır ve bu da vücut sıcaklığını dengeler, kortizol gibi hormonların çalışmasını başlatır. Kortizol gibi hormonların çalışmasının aksine, karanlık saatler gelinceye kadar uyku ile bağlantılı melatonin gibi hormonların salınımı baskılanır. Yani ışığın olduğu gündüz saatlerinde epifiz bezi inaktiftir. Gün içinde SCN tarafından oluşturulan melatonin salınımını engelleyen baskılayıcı sinyaller vücutta rol oynar. Güneş ışınlarının ortadan kalkmasıyla pineal bezin uyarılması ve melatonin üretiminin başlaması doğru orantılıdır. Karanlıkla beraber epifiz bezi uyarılır ve melatonin üretimi başlar. Melatonin seviyesi arttıkça uyku hissi artar. Melatonin seviyesindeki bu artış, tüm gece boyunca 10-12 saat kadar devam eder. Sonuç olarak kandaki melatonin seviyesi gündüzlere kıyasla, geceleri daha fazladır. Melatoninin geceleri salgılanıp, seviyesinin karanlıkta daha fazla olmasından dolayı "Drakula Hormonu" olarak da adlandırılır. Karanlık kalktığında yani gün ışığıyla beraber melatonin azalır. Ancak bu sadece güneş ışığıyla değil, parlak yapay ışığa maruziyetle de melatonin azalması söz konusu olur (129, 130, 132).

Birçok araştırmacı, uykuya dalma ve uykuda kalma problemlerine melatonin haplarının yardımcı olacağını düşünmektedir. Ayrıca bu hapların uykuya başlama hızında ve uyku kalitesinde etkili olduğu da bildirilmektedir (131, 133, 134). Uykuyla alakalı bozukluklarda çocuk hastalar için melatonin tedavisi önerilmektedir (135). Fakat yapılan bazı araştırmalarda uyku problemi olmayan bireylerle, uyku problemi olan bireyler arasında melatonin seviyesinde farklılık bulunmamıştır (136).

Melatoninin hipotermik etkisine ve termoregülasyonuna bağlı olarak, uykuya dalma evresi ve kalitesiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (137). Yapılan araştırmalar neticesinde melatoninin salgılanması için uyumanın yanı sıra gece karanlığının yeterli olabileceği

anlaşılmıştır. Gece melatonin seviyesinde artış olur ve vücut ısısı bir miktar azalarak uyku hissi artar; ancak melatoninin direk olarak hipnotik bir etkisi yoktur (138).

2.3.1.4. Melatonin ve Biyolojik Saatteki Görevi

Görevi biyolojik saatin düzenlenmesi olarak bilinen tek hormon olan melatonin, tüm hücrelerin yenilenmesini, immün sistemin güçlenmesini ve vücudun direnç kazanmasını sağlar. Bunların yanı sıra, eş zamanlama bozukluğu olarak da bilinen “jet lag” yani biyolojik saatin korunması ve ritminin ayarlanması melatoninin asıl görevidir (139). Melatonin hormonunun bir diğer önemli görevi, uykunun gelmesini ve belirli zamanlarda uyumayı sağlayan bir zamanlayıcı olması yani uyku düzeninin kontrol edilmesidir (116, 140).

24 saatlik periyodu kapsayan ritim, sirkadiyen ritimdir. Vücudun birçok hormonal, biyokimyasal ve fizyolojik mekanizmaları bu periyotta gerçekleşir (141). Bu mekanizmanın temeli gün ışığıdır. Sirkadiyen saatin kontrol edildiği tek yer uzun yıllar boyunca hipotalamusta bulunan SCN olarak kabul edilmekteyken, günümüzde periferik yani karaciğer, böbrek, kalp gibi hücrelerde de SCN nöronları gibi bir sirkadiyen saatin bulunduğu düşünülmektedir. Ancak önemli sinyallere sahip olmalarına rağmen, merkezi SCN ile nasıl aynı zaman periyodunda çalıştığı henüz bilinmemektedir (116, 141).

Merkezi ve periferik saat olarak sirkadiyen saat, iki kısımda incelenmektedir. Merkezi saat, hipotalamusun SNC’ sinde bulunur ve ışık uyarısını alır. Vücudun kardiyovasküler, metabolik, endokrin, bağışıklık ve üreme sistemleri gibi çeşitli dokularında bulunan periferik saat ise bazı fizyolojik aktiviteleri kapsayan özgül genlerin sirkadiyen ekspresyonunu yönetir. Periferik saat, SCN’ deki ana saat ile uyumlu çalışmaktadır (137, 141). Sirkadiyen ritim organizmada biyolojik saat olarak bilinir ve bir fotonöroendokrin sistem tarafından kontrol edilir. Bu sistemde duyu organlarından beyne ve omuriliğe bilgi taşıyan sinir hücreleri olan afferent yolunun ilk organı gözlerdir. Otonom ve endokrin yanıtlara yol açan ışık bilgisi gözün retina tabakası tarafından algılanır. Algılanan ışık bilgisi, nöronlar aracılığıyla oksipital bölgede bulunan merkezi sinir sistemi merkezlerine iletilir. Organizmanın sirkadiyen ritmi, bu olayların toplamından oluşur (138, 141).

2.3.2.Sirkadiyen Saat Genleri

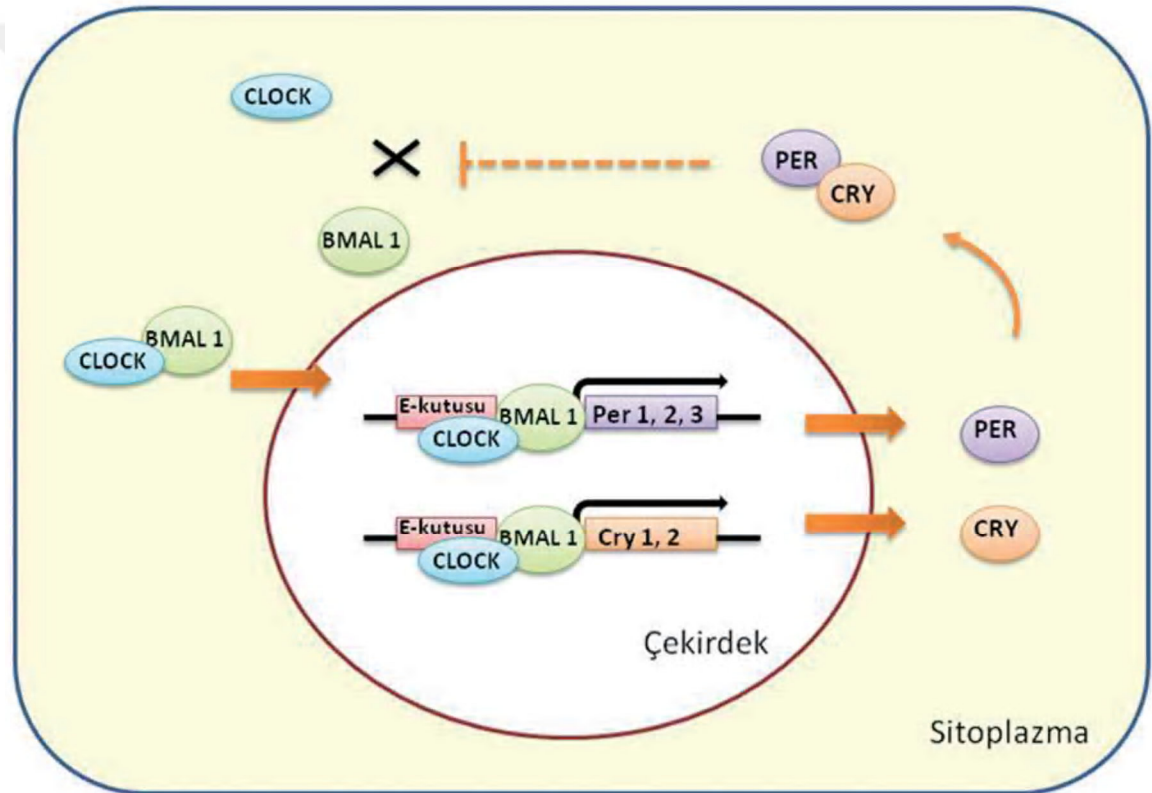
Hücre döngüsü, DNA hasarına cevap ve tümör baskılanması açısından, sirkadiyen saat ile ilgili mekanizmalar son derece önemlidir (16). Moleküler düzeyde sirkadiyen saatlerin oluşumunu açıklayacak olursak, transkripsiyon-translasyon düzenleyici sistemde rol oynayan “saat genleri” nin ürünlerinden oluşur. Bazı saat genleri; kendi ekspresyonlarını baskılayacak proteinleri kodlarken, bazıları da transkripsiyonal aktivatörleri kodlar (16, 17). Moleküler ritimler hassas bir şekilde düzenlenir. Bu düzenleme transkripsiyon sonrası düzenleme ve değişiklikler, kromatin yeniden düzenlenmesi, hücre içerisinde yerleşim ve saat proteinleri yoluyla gerçekleşir (16).

Bu saat genleri, sirkadiyen ritmin altında yatan temel moleküler mekanizmadır. Bu mekanizma; *CLOCK* ve *BMAL1* transkripsiyon faktörüyle ve bunların hedefleri olan *PERIOD* (*PER1*, *PER2* ve *PER3*), *CRYPTOCHROME* (*CRY1* ve *CRY2*) genlerinden oluşur (12, 13) (18) (142). *CLOCK* geni, bir histon asetil transferazdır. *CLOCK*, *BMAL1* ile heterodimerize olduğunda aktive olur. Bu aktivasyonla *PER1*, *PER2*, *PER3* ve *CRY1*, *CRY2* gibi diğer saat genlerinin transkripsiyonu sağlanır (14, 16, 17, 142). Per proteinler arka arkaya iki PAS bölgesi içerir. Bu PAS bölgeleri aracılığı ile diğer proteinler ile etkileşirler (Tablo 2.6) (16).

Tablo 2.6. Sirkadiyen saat genleri: görevleri, ürünleri ve düzenlenmesi (16).

GEN	SAAT GÖREVİ	PROTEİN ÜRÜNÜ	DÜZENLENMESİ
<i>PER1</i>	<i>PER/CRY</i> etkileşimi, <i>CLOCK/BMAL1</i> inhibitörü	Diğer memeli Per proteinleriyle etkileşime aracılık eden PAS bölgeleri içerir.	Retina ve periferal dokuda geçici olarak ışık tarafından indüklenir.
<i>PER2</i>	<i>PER/CRY</i> etkileşimi, <i>CLOCK/BMAL1</i> inhibitörü	Diğer memeli Per proteinleriyle etkileşime aracılık eden PAS bölgeleri içerir.	Retina ve periferal dokuda geçici olarak ışık tarafından indüklenir.
<i>PER3</i>	<i>PER/CRY</i> etkileşimi	Diğer memeli Per proteinleriyle etkileşime aracılık eden PAS bölgeleri içerir.	Retine ve periferal dokuda ritmik olarak eksprese olmuyor veya haftalık ritmik
<i>CRY1</i>	<i>PER</i> lerle etkileşim, <i>CLOCK/BMAL1</i> inhibitörü	Flavoprotein	Böceklerde ve bitkilerde ışık/karanlık seviyesine göre eksprese olur. İnsan <i>CRY</i> sentezi ışık tarafından düzenleniyor olabilir.
<i>CRY2</i>	<i>PER</i> lerle etkileşim, <i>CLOCK/BMAL1</i> inhibitörü	Flavoprotein	Böceklerde ve bitkilerde ışık/karanlık seviyesine göre eksprese olur. İnsan <i>CRY</i> sentezi ışık tarafından düzenleniyor olabilir.
<i>TIM</i>	<i>PER</i> ile dimerize olmak	<i>TIM</i>	Ritmik olarak eksprese oluyor.
<i>CLOCK</i>	Transkripsiyon faktörü	Transkripsiyon faktörü: <i>BMAL1</i> ile heterodimerizasyona aracılık eden PAS bölgesi içerir.	Ritmik olarak eksprese olmuyor
<i>BMAL1</i>	Transkripsiyon faktörü	Transkripsiyon faktörü: <i>CLOCK</i> ile heterodimerizasyona aracılık eden PAS bölgesi içerir.	Sıçanlarda ritmik olarak eksprese oluyor, farede ritmik olmayabilir.

PER3, ritim üretimi için gerekli olmamakla beraber saat kontrolü altındadır. Saatin merkezi bileşenleri ise *PER1* ve *PER2*' dir (16). Per ve Cry proteinleri, sitoplazmada sentezlenir. Bu proteinler çekirdeğe girebilmek için önceden birleşirler. Per ve Cry proteinlerinin birleşmesiyle *CLOCK/ BMAL1* aktivitesi inhibe olur ve böylelikle kendi ekspresyonlarını inhibe etmiş olurlar. Bu döngü ise, negatif feedback olarak tanımlanır (12, 13, 14, 17, 142). Eş zamanlı olarak Per proteinleri, *BMAL1*'in transkripsiyonunu ilerletebilmek için pozitif doğrultuda hareket ederler. Döngünün yeniden başlaması *BMAL1*, *CLOCK-BMAL1* heterodimerizasyonunun sağlanmasıyla gerçekleşir (Şekil 2.10) (16).



Şekil 2.10. Sirkadiyen saat hücre döngüsü (16)

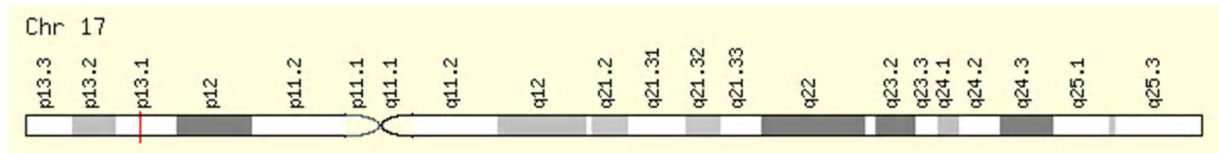
2.3.2.1. *PERIOD* Ailesi Genleri

1971 senesinde *PERIOD* geni Konopka ve Benzer tarafından *Drosophila*' da ilk kez tanımlanmıştır (143). Daha sonra yapılan çalışmalarda memelilerde de bu genin benzeri olan üç tane *PERIOD* geni (*PER1*, *PER2*, *PER3*) keşfedilmiştir. Bu *PERIOD* ailesi genlerinin hücre çoğalmasında görev aldıkları ve tümör baskılayıcı özelliğe sahip oldukları tespit edilmiştir (144, 145). *PERIOD* ailesindeki genler sirkadiyen ritmin

bileşenleri olan lokomotor aktivite, metabolizma ve davranışlarda aktiftir. Bu genin polimorfizminde bazı kanser risklerinde artış olabilir. Bu gende alternatif splicing gözlenmektedir; fakat bu varyantlar tamamen açıklanamamıştır (19).

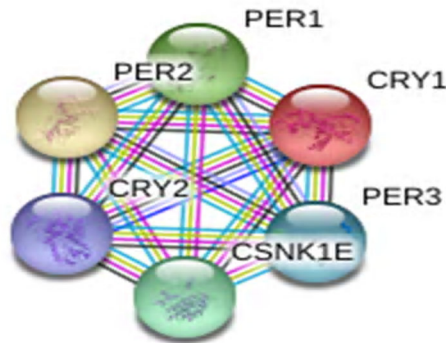
2.3.2.1.1. *PER1* (Period Circadian Regulator 1) Geni

Bu gen, Period gen ailesinin bir üyesidir; sirkadiyen ritimde rol oynayan ve protein kodlayan bir genidir. *PER1* geni huzursuz bacak sendromu ve uyku bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. *PER1* ile ilişkili bu pathwayler arasında *BMAL1-CLOCK*, *NPAS2* genleri sirkadiyen gen ekspresyonunu aktive etmektedir. Bu genin farklılaşmış işlevi olan benzer geni *PER2*' dir. *PER1* geninin kodladığı proteininin sembolü O15534-PER1_HUMAN iken; kodlanan proteinin adı Period circadian protein homolog 1' dir ve 1290 aminoasitten oluşur. Per1 proteininin molekül ağırlığı ise, 136212 Da' dur. Per1 proteini, Timeless, Per2, Per3 proteinleri ile doğrudan; Cry1 ve Cry2 ile C-terminal aracılığıyla etkileşim kurar. *PER1* geni, 17. kromozomun kısa kolu yani p kolunun 1. bölgesinin 3. bandının 1. sub bandında bulunur (Şekil 2.11) (19).



Şekil 2.11. *PER1* geninin kromozomdaki yeri (19).

PER1 geni; Per2, Per3, Cry1, Cry2, Csnk1e proteinleri ile etkileşim halindedir (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. *PER1* geninin diğer proteinlerle etkileşimi (19).

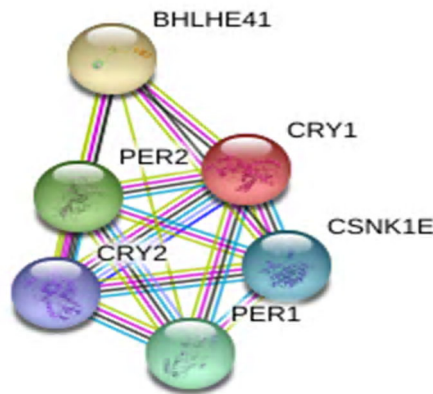
2.3.2.1.2. *PER2* (Period Circadian Regulator 2) Geni

Protein kodlayan *PER2* geni çeşitli uyku bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. *PER2* geni, bir transkripsiyon faktörüdür ve *PER1* geni ile benzer işlev gösterir. *PER2* geninin kodladığı proteininin sembolü O15055-PER2_HUMAN iken; kodlanan proteinin adı Period circadian protein homolog 2' dir ve 1255 aminoasitten oluşur. Per2 proteininin molekül ağırlığı ise, 136579 Da' dur. Per2 proteini; Cry, Clock, Bmal1, Bmal2, Csnk1d, Csnk1e, Timeless ve Per proteinleri ile etkileşim halindedir. Per1 ve Per3 ile doğrudan etkileşim halindeyken, Cry1 ve Cry2 ile C-terminal aracılığıyla etkileşim kurar. *PER2* geni, 2. kromozomun uzun kolunun yani q kolunun 3. bölgesinin 7. bandının 3. sub bandında bulunur (Şekil 2.13) (20).



Şekil 2.13. *PER2* geninin kromozomdaki yeri (20).

PER2 geni; Per1, Cry1, Cry2, Csnk1e, Bhlhe41 proteinleri ile etkileşim halindedir (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. *PER2* geninin diğer proteinlerle etkileşimi (20).

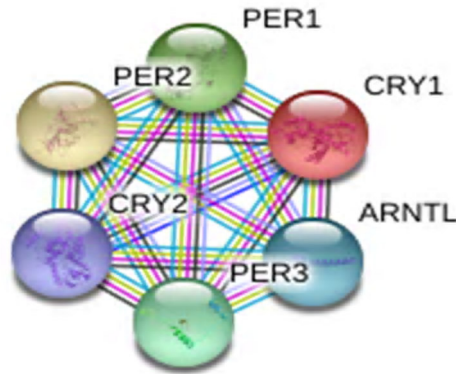
2.3.2.1.3. *PER3* (Period Circadian Regulator 3) Geni

Protein kodlayan ve sirkadiyen saat döngüsünde rol oynayan *PER3* geni çeşitli uyku fazı bozuklukları ve FMF hastalığıyla ilişkilendirilmiştir. *PER3* geni, *PER2* geni ile benzer işlev gösterir. *PER3* geninin kodladığı proteininin sembolü P56645-PER3_HUMAN iken; kodlanan proteinin adı Period circadian protein homolog 3' tür ve 1201 aminoasitten oluşur. Per3 proteininin molekül ağırlığı ise, 131888 Da' dur. Per3 proteini, Per1, Per2, Cry1, Cry2 ve Timeless proteinleri ile doğrudan etkileşime girer; ancak Cry1 ve Cry2 ile olan etkileşimi zayıftır. *PER3* geni, 1. kromozomun kısa kolunun yani p kolunun 3. bölgesinin 6. bandının 2. ve 3. sub bantları arasında bulunur (Şekil 2.15) (21).



Şekil 2.15. *PER3* geninin kromozomdaki yeri (21).

PER3 geni; Per1, Per2, Cry1, Cry2, Arntl/Bmal proteinleri ile etkileşim halindedir (Şekil 2.16).



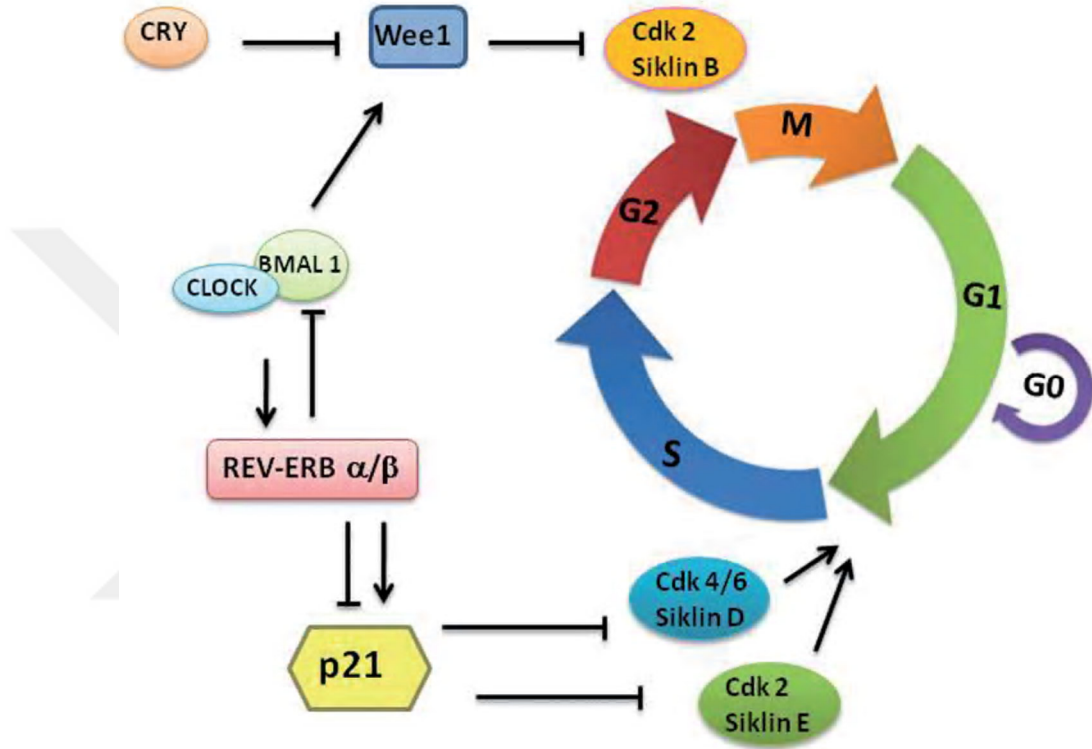
Şekil 2.16. *PER3* geninin diğer proteinlerle etkileşimi (21).

PERIOD ailesi genleri benzer işlev gösterse bile bu ailenin üyeleri farklı hastalıklarda rol oynayabilmektedir. Örneğin; yapılan çalışmalarda, meme ve kolon kanserlerinde *PER3* geninde herhangi bir mutasyon gözlenmezken, *PER1* ve *PER2* genlerinde mutasyon tespit edilmiştir. Sağlıklı dokularla; akut lösemi, meme, kolon, endometrial, akciğer ve pankreas tümörlü dokuları kıyaslandığında *PERIOD* gen ailesinin mRNA ve protein düzeylerinde düşüş gözlenmiştir (146, 147, 148) İnsan kolon kanseri hücrelerinde polip oluşumunun yanı sıra, *PER2* mutasyonunun intestinal beta katenin seviyelerini arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca bu artışın Cyclin D1 proteininin sentezinde yükselişe sebep olduğu açıklanmıştır (149).

2.3.3.Sirkadiyen Saat Ve Hücre Döngüsü

Sirkadiyen kontrol ve hücre döngüsü birbirinden farklı moleküler mekanizmalardan oluşur. Buna rağmen, memelilerde bu iki döngü birbiri ile etkileşim içindedir. Sirkadiyen saatte gerçekleşen herhangi bir mutasyon, önemli ölçüde hücre döngüsü düzenleyicilerinin ekspresyonunu değiştirebilir. Buna bağlı olarak sirkadiyen saatin, hücre bölünmesi düzenlenmesiyle yakından bağlantılı olduğu belirtilmiştir (150). Tüm organizmaların düzenleyici sistemleri, hücre döngüsü ve sirkadiyen saattir. Hücre döngüsü ve sirkadiyen saat, transkripsiyon-translasyon, protein değişimi ve yıkımı evrelerinden oluşur ve her ikisi de hücre içi saatlerdir (17, 150). Hücre döngüsü ve sirkadiyen saat birçok hücrede 24 saat için periyodiktir ve o hücreye özgüdür. Sirkadiyen döngüde yer alan saat genlerinin ekspresyonu her hücrede devamlı olmasına rağmen; Gap1 (G1), DNA sentezi (S), Gap2 (G2), Gap1(G1) veya G0'da duran mitoz (M) aşamalarından oluşan hücre döngüsü, durağandır. Sirkadiyen döngüdeki bu devamlılık, belirli bir tetikleyiciye ihtiyaç duyar (150). Cdk 2/siklin B kompleksi, G2/M geçişini kontrol eder ve bu da hücre döngüsü için önemli bir noktadır. Hücre döngüsünün, G2'den M fazına kadar başka bir düzenleyicisi, wee1'dir. Sirkadiyen saat genleri, *CLOCK/BMAL1*'in wee1 geninin promotöründeki E-kutusu'na doğrudan bağlanması ile wee1 genin ekspresyonunu düzenler ve böylece karaciğer yenilenmesi gibi durumlar söz konusu olduğunda hücre döngüsünü hemen başlatabilir (Şekil 2.17) (12, 17, 150). Bir siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan p21, G1 fazının ilerlemesini kontrol eder. REV-ERB yolağı p21' i hedefler ve bunun da sirkadiyen kontrolü altında olabileceği belirtilmektedir (151). Bir başka saat kontrollü gen ise Rev-erb α/β ' dir. Bu genin protein ürünü, *BMALI*'in ekspresyonunu negatif olarak düzenler. p21' in

ekspresyonu, REV-ERB α/β , G1-S hücre döngüsü inhibitörü tarafından doğrudan inhibe edilebilir. Ayrıca, saç germ hücrelerinde *BMAL1*'in noksanlığı, Rev-erb α/β 'nın aşağı düzenlenmesine p21 ekspresyonunun artış göstermesine ve döngünün G1 de durmasına sebep olur (Şekil 2.17) (152).



Şekil 2.17: Hücre döngüsü ve sirkadiyen saat arasındaki çoklu bağlantı (17).

Sirkadiyen ritim bazı yaşam şekillerinden etkilenmektedir (22). Uzun süreli uykusuzluk insan yaşamı üzerinde olumsuz etkiler oluşturmaktadır. Gece nöbet şeklinde olan çalışmalar, vardiyalı ya da düzensiz saatlerde çalışmak uyku kalitesi ve süresinde olumsuz etkiler oluşturmaktadır (23, 24). Uzun süreli vardiyalı olarak yapılan çalışmalarda birçok sağlık problemleri ile karşılaşmakta ve bu problemlerin nedeni de çalışma saatleriyle biyolojik saatin uyumsuz oluşundan kaynaklanmaktadır (153). Biyolojik saat üzerindeki bu olumsuzlukların giderilebilmesi ve biyolojik ritim bütünlüğünün kolaylaştırılması için yavaş dönüşümlü vardiya veya uzun süre aynı vardiyada çalışmama gibi önlemler alınabilir (154).

2.4.GECE VARDİYASI

Uyku, en iyi dinlenme şeklidir. Düzenli ve kaliteli bir uyku geçirilmediği takdirde vücut kendini bir sonraki güne hazırlayamaz (155). Bazı araştırmacılara göre sürekli düzensiz çalışmaya tam olarak alışmak 3 yıldan fazla bir zaman alırken; diğer bazı araştırmacılar uyku-uyanıklık düzensizliğine hiçbir zaman alışılmayacağını söylerler. Bu araştırmacılardan hangisi doğru olursa olsun gece çalışanlar uykudan yoksun ve mahrumdurlar. Gece çalışanlar gündüz uyumak zorunda kalmaktadırlar; ancak gündüz uykusu hafif, parçalanma ve bozulma ihtimali fazla olan uykudur. Yapılan bazı anket çalışmaları gece vardiyasında çalışanların işyerinde ortaya çıkan herhangi bir sorunu çözmeden eve döndüklerinde hemen uykuya geçemedikleri ve uykuya geçmeleri dahilinde sık sık uyandıkları bulgusu elde edilmiştir. Gece vardiyasından sonra bireylerden bazıları uyumak amacı ile uyku ilaçları kullanmaktadır. Bu ilaçlar kısa vadede kişiler üzerinde olumlu etki oluştursa bile uzun vadede ciddi sağlık problemlerine sebep olmaktadır. Diğer taraftan da yaş ilerlemesi ile birlikte bireylerin uyku süreleri kısalmakta ve çalışanlar gece vardiyaları sonunda gündüz uykularında genç yaşlara kıyasla daha az uyumaktadırlar. Bu durum, vücudun uyku açığını giderek arttırmakta; yorgunluk, dikkati toplayamama, çeşitli sağlık problemleri, ağrıya karşı duyarlılığın artması ve asabiyet gibi durumlarla daha sık karşı karşıya kalmaya sebep olmaktadır (156). İnsanda uyku eksikliğiyle beraber düşünce, duygu, motivasyon gibi olgularda bozulmalar baş göstermektedir. Yeterli ve kaliteli uyumayan kişilerde, fiziksel ve bilişsel yıkıntı yaşandığı bilinmektedir (30).

Gece vardiyası sonucunda oluşan yorgunluk, fizyolojik bir sorundur. Oluşan bu yorgunluğu fiziksel ve zihinsel yorgunluk olarak iki şekilde tanımlamak mümkündür. Zihinsel yorgunluk nesnel olarak ölçülememektedir; ancak gün içinde iş başarısı, dikkat gibi etmenlerle orantılı olarak izlenebilmektedir (156). Ayrıca zihinsel yorgunluk; konsantrasyon, yargılama, duygu durum üzerinde bariz negatif etkiler oluşturmaktadır (157, 158, 159, 160). Fiziksel yorgunluk, zihinsel yorgunluğun aksine kalp atım sayısı, oksijen tüketimi, vücut ısısı ve beyin dalgaları gibi değerlerin ölçümü ile belirlenebilmektedir. Yapılan birçok araştırmaya göre, gece vardiyasının gündüz vardiyasından daha yorucu olduğu belirlenmiştir. Gece insan vücudu için dinlenme zamanıdır. Gece çalışma yapan kişiler dinlenme evresinde uyuyamadığından ve gündüzde kalitesiz ve yeteri kadar dinlendirici olmayan uykudan dolayı gece çalışmaları

daha yorucu olmaktadır (156). Yorgunluk öznel bir olgu olduğu için belirlenmesi oldukça zordur; fakat en fazla gece vardiyasında, daha sonra öğle ve en az sabah vardiyalarında çalışanlar yorgun olduğunu belirtmektedir (161). İnsan fizyolojisi; değişik saatlerde çalışmaya karşı oldukça duyarlıdır. Bu duyarlılık yüzünden çalışma saatlerine ayak uydurmak için sürekli bir baskı hissedilir. Ayrıca insan fizyolojisi değişik çalışma saatlerinden olumsuz etkilenir. Bu durum uzun süreli olduğunda kişide, kalıcı uyku problemleri, sinir sistemi bozuklukları, kronik yorgunluk, anksiyete ve depresyon gibi oldukça önemli sağlık sorunları gözlenebilmektedir (162).

Vardiyalı çalışan bireyler gün içerisinde yeterli ve kaliteli bir uyku uyuyamamakta ve uykuya dalmakta sorun yaşamaktadırlar. Uyku eksikliği sonucunda bağışıklık sisteminin baskılandığı ve birçok probleme sebep olduğu bilinmektedir (158). Gece vardiyasında çalışma; kişiyi biyolojik, fizyolojik olarak birçok yönden zarara uğratmaktadır. Bu zararları; hormonal dengenin ve beslenme düzeninin bozulması, uyku-uyanıklık döngüsünde bozulma, dikkatsizlik, hırçınlık, yorgunluk olarak sıralayabiliriz (156). Ayrıca vardiyalı çalışmalar, dolaylı olarak kalp-damar hastalıkları, çeşitli kanserler ve metabolik bozukluklar ve benzerine sebep olabilmektedir (158). Son yıllarda yapılan araştırmalara göre, vardiyalı çalışanlarda kalp-damar sağlığıyla ilgili sorunlarının %40 oranında arttığı belirtilmektedir. Bu sorunların artmasındaki neden tam olarak açıklanamamakla beraber; kişinin biyoritminin bozulması, stres, sigara, kafein kullanımı ve beslenme bozukluklarının olabileceği düşünülmektedir. Kalp sağlığı bireylerin yaşam stillerinden ve bunların farklılaşmasından etkilenmektedir. Kalp sağlığının genel olarak uyku, sağlıklı beslenme ve fiziksel egzersizlerle doğrudan etkileşim içinde olduğu bilinmektedir (163). De Backer, 1984 yılında yaptığı bir çalışmasıyla, düzensiz gece vardiyalı çalışma saatleri olan kişilerin yüksek ve düşük kolesterolü olabileceğini belirtmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, gündüz saatlerinde çalışma yapan kişilerin, gece vardiyasına geçince serum kolesterollerinde, glukoz, ürik asit ve ürin adrenalini seviyelerinde artış olduğu gözlenmiştir (162).

Vardiyalı çalışmak insan biyolojik doğasının dışındadır ve bu biyolojik doğa gece çalışmaya elverişli değildir (164). Gece vakitlerinde sindirim sistemi daha yavaş çalışmaktadır. Vardiyalı çalışan kişilerde yemek yeme saatleri değişmiş ve alışılmış beslenme düzeninden uzaklaşmıştır. Bu durum, gece çalışan kişilerde sindirim sistemi bozukluklarına sebep olmaktadır. Özellikle hazımsızlık, mide yanması vb mide

problemleri görülmektedir (163, 165). Bunun dışında gece çalışmalarında kahve gibi kafein oranı yüksek içeceklerin tüketiminin fazla olması da mide rahatsızlıklarını ortaya çıkaran bir diğer etkidir (156). Ayrıca yapılan çalışmalarda gece vardiyalı çalışanların gündüz vardiyasında çalışanlara oranla 8 kat daha fazla mide ülseri hastalığına yakalandıkları belirtilmiştir (162). Gece çalışmalarında uyku miktarı ve kalitesi, düzensiz besin alımı ve organizmanın normal fonksiyonlarını etkileyen biyolojik saatin uyum sağlama çabaları, kalp-damar ve sindirim sistemi hastalıkları ile ilgili sorunların ortaya çıkmasına neden olur (165).

2.3.3.1. Gece Vardiyasının Çalışanların Sosyal ve Psikolojik Sağlığı Üzerine Etkileri

Gece vardiyası sisteminin bireysel açıdan diğer önemli sorunu ise psiko toplumsal sorunlardır. Toplumsal yaşamın süregeldiği gündüz saatlerinde gece vardiyasında çalışanların, bu yaşam içinde aktif olamamaları; toplumsal yaşamın dinlendiği gece saatlerinde ise çalışanların iş yerinde olmaları, kişilerin sahip oldukları aile yaşantılarını ve toplumsal yaşantılarını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu durum, iş ve sosyal yaşamlarındaki zamansal uyumsuzluklarından kaynaklı olarak çalışanları yalnızlığa ve toplumsal yabancılaşmaya itmektedir (156).

Gece çalışanlar, dünyanın tersine bir programla çalışmanın zorluklarını yaşamaktadırlar. Bu durum onların sosyal yaşam ve iletişimlerini olumsuz olarak etkilemektedir. Çevrelerindeki diğer kişilere kıyasla tam tersi bir döngü içinde çalışan bu vardiyalı çalışanların aile, arkadaş ilişkileri zayıflamakta ve bu kişiler bir süre sonra sosyal izolasyon yaşamaktadırlar (160). Vardiyalı çalışma sistemiyle çalışanlar gün içinde uyumak zorunda olduklarından kendilerini ailelerinden ve arkadaş çevrelerinden dışlanmış hissetmekte; sosyal ve aile içi rollerini yerine getirmekte güçlük yaşamaktadırlar. Vardiyalı sistemli ya da nöbet şeklinde çalışan kişiler, ailenin bir üyesi ve bir çalışan olarak sahip olduğu rollerde kendilerini eksik görmekte ve duygusal yetersizlik hissetmektedirler. Ayrıca, eşleri, çocukları ve çevresindeki hemen hemen herkes ile iletişimlerinde de kopukluk söz konusu olabilmektedir. Bu konularda birçok çalışmalar yapılmış ve 2006 yılında Amerika’ da hemşireler ile yapılan bir araştırmada vardiyalı çalışanların sosyal yaşamlarının olumsuz etkilendiği belirlenmiştir. Yaşanan bütün bu olumsuz duygular çalışan kişilerin benlik saygısında azalmaya, kaygı, endişe ve huzursuzluğa neden olabilmektedir (156, 157, 158).

Vardiyalı ve nöbetli çalışmanın sebep olduğu birçok sosyal ve psikolojik sağlık sorunları mevcuttur (Tablo 2.7) (167).

Tablo 2.7. Vardiyalı ve nöbetli çalışmaların sebep olduğu sonuçlar (167).

Sosyal izolasyon
Rol performansında yetersizlik
Anksiyete ve huzursuzluk
Benlik saygısında azalma
Tükenmişlik sendromu
Duyarsızlaşma, yabancılaşma
İş doyumsuzluğu
Kişiler arası ilişkilerde zorlanma
Aile içi rollerde zorlanma, aile içi sorunlar
Çocuk yetiştirme, ebeveynlik rolünde azalma
Bakım vericilik rolünde azalma
Yorgunluk
Duygusal tükenme

2.5. REAL TIME (GERÇEK ZAMANLI) POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (PT-PCR)

Gerçek zamanlı PCR' da, amplifikasyon ürününün toplanması, reaksiyonun her döngüsünden sonra ürün kantifikasyonu ile birlikte ölçülür. Bu ölçüm, reaksiyon ilerledikçe eş zamanlı olarak gerçekleşir (168).

PCR ürünlerinin gerçek zamanlı olarak tespiti, her reaksiyon kuyucuğunda, floresan raportör molekülün eklenmesi ile sağlanır. Bu floresan raportör, artan miktarda ürün DNA' sı ile birlikte artan floresans verir. Bu amaçla kullanılan floresan kimyasallar mevcuttur. Kullanılan kimyasallara DNA' ya bağlanan boyalar ve floresan işaretli diziye özel primerler ya da proplar örnek olarak verilebilir. Amplifikasyon oluştuğu zaman floresan sinyali izlenir. Bu amaçla, floresans algılama modülleri ile kaplanmış ve son derece gelişmiş termal cyclerlar kullanılmaktadır. Floresansta zaman içinde değişim olur ve bu floresans ölçülür. Ölçülen floresans, her döngüde üretilen ampikon miktarını hesaplamak için kullanılır (168).

Gerçek zamanlı PCR' ın birçok avantajı mevcuttur. Bunlardan en büyük avantajı, yüksek hassasiyette kalmasıdır. Bu hassasiyet, DNA'nın başlangıç kopyasının belirlenmesine izin verir. Gerçek zamanlı PCR' ın en önemli bir diğer avantajı ise, jel elektroforezine ihtiyaç duyulmadan değerlendirilebilecek olmasıdır. Böylelikle zamandan büyük oranda tasarruf edilir. Ayrıca çalışmalardan daha yüksek verim sağlanır. Bunların yanı sıra, reaksiyonların kapalı bir sistem içerisinde gerçekleşmesi ile birlikte kontaminasyon riski en az seviyeye indirilir (169).

2.5.1. Real-Time PCR' ın Uygulama Alanları

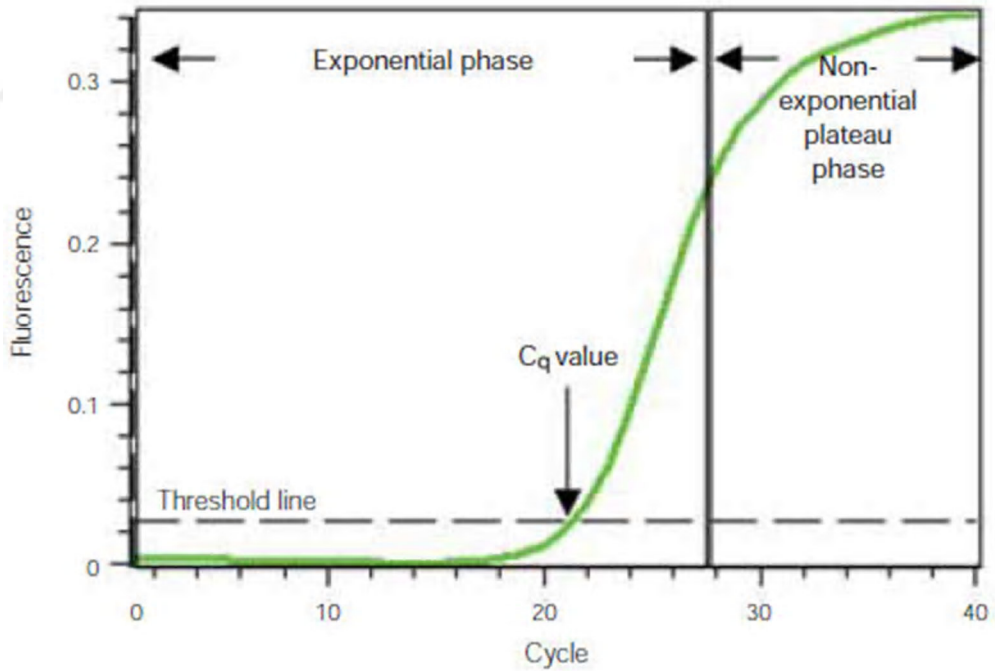
Gerçek zamanlı PCR, çeşitli biyolojik örneklerde nükleik asitin pratik ve hassas bir şekilde tespitinde; gen ekspresyon analizlerinde; gıdalarda genetiği ile oynanmış organizmaların tespitinde ve çeşitli uygulamalarda tercih edilen bir araç haline gelmiştir (169).

2.5.2. Real-Time PCR' ın Çalışma Mekanizması

Gerçek zamanlı PCR' da hedef genlerin miktarını tespit etmek için iki farklı standart yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi, housekeeping genlerin transkriptlerinin kullanılmasına dayanan rölatif kantitasyondur. *ACTB*, *TUBULIN* ve *GAPDH* gibi genler housekeeping genlerdir ve bunlar bütün dokularda eksprese olur. Rölatif kantitasyonda

referans gen hedef genle beraber transkript miktarına göre analiz edilir. İkinci yöntem ise mutlak kantitasyondur. Mutlak kantitasyon, eksternal standart yönteminde bilinen yoğunluktaki hedef genlerin sekans klonlarının kullanılmasıyla elde edilir (170).

Gerçek zamanlı PCR' ın çalışma prensibini anlamak için, klasik bir amplifikasyon grafiği kullanılarak PCR analizini göstermek mümkün olmaktadır (Şekil 2.18). Bu grafikte çoğaltılmış ürünün miktarı ile orantılı olan amplifikasyon reaksiyonundaki floresan değeri y ekseninde gösterilir ve PCR döngülerinin sayısal değeri ise x ekseninde belirtilir. Amplifikasyon grafiği iki fazla gösterilir. Birinci faz üstel fazdır ve üstel fazda, PCR ürününün miktarı her döngüde nerdeyse iki katına çıkar. Fakat reaksiyonun ilerleyen safhalarında, reaksiyon bileşenleri biter ve nihai olarak bileşenlerin bir ya da birden fazlası sınırlayıcı hale gelmeye başlar. Bu noktada reaksiyon artık yavaşlar ve ikinci faz olan plato fazına girer (169).



Şekil 2.18. Real-Time PCR' ın amplifikasyon eğrisi ve reaksiyondaki fazlar (169).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Yapılan araştırma deneysel (in vitro) olarak yapılmış bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu araştırma, Ocak 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ve Erciyes Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalının ortaklaşa yürüttüğü bir çalışma ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya ait yapılan bütün deneysel işlemler Erciyes Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalının laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmada Kullanılan Materyaller

Yapılan bu çalışmada kontrol, insomnia tanılı hastalar ve gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinden oluşmuş toplam üç grup kullanılmıştır.

3.3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya dahil edilen hasta bireyler, Erciyes Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı' na başvurmuş, gerekli nörolojik muayeneleri yapılmış DSM-5' in tanı kriterlerine göre insomnia tanısı aldıktan sonra Erciyes Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı' na yönlendirilmiştir.

Çalışmaya 24 hasta dahil edilmiş ve hastaların hepsi analizlere dahil edilerek çalışma tamamlanmıştır.

3.3.2. Gece Vardiyasında Çalışan Sağlık Personelleri Grubu

Bu gruba, 18-55 yaş arasında herhangi bir nörolojik hastalığı olmayan Erciyes Üniversitesi Hastanelerinde gece vardiyasında çalışan sağlık personelleri dahil edilmiştir. Toplamda 32 kişi olan bu grubun tamamı analizlere dahil edilmiş ve çalışma tamamlanmıştır.

3.3.3. Kontrol Grubu

Kontrol grubuna dahil olan bireyler 18-55 yaş arasında olup, herhangi bir nörolojik hastalığının olmamasının yanı sıra gece vardiyasında da çalışmamaktadır. Toplamda 29 kişi bu gruba dahil edilmiş ve gruptaki tüm bireylerden periferik kan örnekleri alınarak analizler tamamlanmıştır.

3.4. Veri Toplama Araçları

3.4.1. Demirbaş Malzemeler

- Santrifüj Cihazı Mikro 22 & Mikro 200R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Germany)
- Vorteks (IKA Vortex Genius 3)
- Isıtıcı Blok (HLC)
- NanoDrop 2000-Mikro-Hacim UV-Vis Spektrofotometre Cihazı (ThermoScientific, USA)
- Thermal Cycler (LabCycler SensoQuwst, Göttingen, Germany)
- LightCycler 480 II (Roche, USA)
- Plate Perfect Spin (Peqlab, Erlangen, Germany)
- Mikropipetler; 1-10 µl' lik, 10-100 µl' lik, 100-1000 µl' lik (Nichipet Ex, HTL)
- 10' luk, 100' lük, 1000' lik pipet uçları (Greiner Bio-One, Axygen)
- -20°C Buzdolabı (Vestel)
- +4°C Buzdolabı (Profilo)

3.4.2. Sarf Malzemeler

3.4.2.1. Ekspresyon Analizi İçin Gerekli Sarf Malzemeler

1. Trizol (TriPure Isolation Reagent, Roche)
2. cDNA sentez kiti (EvoScript Universal cDNA Master, Roche)
3. İlgili genlere göre dizayn edilmiş primerler ve problar (RealTime ready Designer Assay, RealTime Ready Catalog Assay)
4. Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu için Prob Master Miks (LightCycler 480 Probes Master)
5. Light Cycler 480 cihazı ile uyumlu plate (light Cycler 480 Multiwell Plate 96 (1x10 plate))

3.5. Yöntemler

3.5.1. Uygulama Prosedürleri

3.5.1.1. Kan Örneklerinden Lökosit İzolasyonu

Hasta, gece vardiyasında çalışan sağlık personelleri ve kontrol gruplarından EDTA' lı tüp içine alınan 9-10 cc periferik kan örneklerinden Trizol reagent metoduna göre önce lökosit izolasyonu; daha sonra da total RNA izolasyonu yapılmıştır.

1. 30 ml soğuk Red Cell Lizis çözeltisi 50 ml'lik falkon tüplere eklendi.
2. İçerisinde çözelti bulunan falkon tüplere kan numunelerinin tamamı aktarıldı.
3. +4°C' de 20 dakika kadar bekletildi.
4. 20 dakikanın sonunda, 10 dakika 2000 RPM' de santrifüj edildi.
5. Santrifüjün ardından falkon tüplerindeki süpernatant uzaklaştırıldı.
6. Falkon tüplerinin altında kalan pellet üzerine 20 ml soğuk Red Cell Lizis çözeltisi eklendi ve iyice homojenize edildi.
7. Homojenizasyondan sonra tekrar 10 dakika +4°C' de bekletildi.
8. 10 dakika 2000 RPM' de santrifüj edildi.
9. Süpernatant uzaklaştırıldı. Pellet çevresinde arta kalan eritrositler 1000' lik pipet ucuyla pelletlere zarar vermeden temizlendi.
10. Pellet üzerine 1 ml Trizol eklendi. Trizollü karışım 2 ml'lik enjektörle homojenize edildi.
11. Örnekler 1,5 ml' lik ependorf tüplere aktarıldı.
12. -20°C' ye kaldırıldı.

3.5.1.2. Lökositlerden Total RNA İzolasyonu

1. -20°C' ye kaldırılan lökosit örnekleri erimesi için bir süre oda sıcaklığında bırakıldı.
2. Erimesi tamamlanan tüpler daha sonra 2-3 dakika 37°C' de inkübasyona tabi tutuldu ve ardından homojenize edildi.
3. Tüplere 200 µl kloroform eklendi. Kloroform eklenmesinden sonra 30-40 saniye vortekslendi.
4. Oda sıcaklığında iki dakika bekletildi.
5. 15 dakika 12000 RPM' de santrifüj edildi. Bu aşamadan sonra ki tüm işlemler -20°C soğuk blokla çalışıldı.

6. Santrifüj sonrası üç faz oluştu. Bunlardan aköz faz pipetle dikkatlice temiz bir ependorf tüpe aktarıldı.
7. Tüplere 600-650 µl saf izopropanol eklendi. Daha sonra resüspanse edildi.
8. 30 dakika -20°C de bekletildi.
9. 10 dakika 12000 RPM' de santrifüj edildi.
10. Süpernatant dikkatlice alınıp, uzaklaştırıldı. Pellet üzerine 1000 µl %70'lik etanol eklenerek resüspanse edildi.
11. 5 dakika 7500 RPM' de santrifüj edildi.
12. Süpernatant, pellete dikkat ederek uzaklaştırıldı.
13. Tüpün çeperinde kalmış olan etanolleri toplamak için 5-10 saniye santrifüj edildi. Kalan etanol 100' lük pipetle toplandı.
14. Kalan etanolün tamamen uçması için tüpler, 37°C de ağzı açık bir şekilde 2-3 dakika inkübe edildi.
15. Pellette yer alan RNA miktarı tespit edildikten sonra, RNA miktarına göre nükleaz içermeyen su eklendi.
16. RNA konsantrasyonları ve saflıkları nanodropta ölçüldü. Daha sonra örnekler, -20°C' ye kaldırıldı.

3.5.1.3. cDNA Sentezi

- Yapılan çalışmada Roche marka EvoScript cDNA sentez kiti kullanılmıştır.
- Gruplardaki her bir birey için RNA konsantrasyonları 500-700 ng/µl olacak şekilde dilüe edildi. RNA miktarları ayrı ayrı belirlendi.
- Belirlenen miktarlar reaksiyon tüplerine aktarıldı.
- RNA ürünü haricindeki diğer bütün malzemeler (Tablo 3.1.) 1,5 ml' lik ependorf tüpte hazırlandı. Ependorf tüpler çok kısa süre vortekslendi ve daha sonra spin yapıldı.

Tablo 3.1. cDNA reaksiyonu için uygulanması gereken karışım

İçindekiler	Her bir örnek için
Reaction Buffer (5X)	4 μ l
dH ₂ O	9 μ l
RNA	5 μ l

- Her bir PCR tüpüne hazırlanan karışımdan 13 μ l mikropipet aracılığı ile dağıtıldı.
- Daha sonra her bir tüpün üzerine 5'er μ l RNA örneği eklendi ve 5 dk buz üzerinde bekletildi.
- Bu süre sonunda her bir örnek üzerine 2 μ l enzim miks eklendi.
- cDNA sentezi için hazırlanan reaksiyon tüpleri Tablo 3.2. de belirtilen süre ve sıcaklıklara göre thermal cycler da bekletildi.

Tablo 3.2. cDNA sentezi için thermal cycler cihazındaki sıcaklık ve süre döngüsü

Sıcaklık (°C)	Süre (dk)
42	15
85	5
65	15
4	∞

3.5.1.4. Ekspresyon Analizi

- Bu çalışmanın ekspresyon analizleri LightCycler 480 II (Roche Diagnostics Ltd. Rotkreuz, Switzerland) cihazı ile yapılmıştır. Analizler ise LightCycler 480 Software (release 4.5.0 SP4) programı ile yapılmıştır.
- Her hasta iki kere yani duplike olarak çalışılmıştır. Ve her çalışma için iki adet kalibratör ve negatif kontrol kullanılmıştır.

- Ürünler cihaza yüklenmeden önce aşağıda belirtilen protokol takip edilmiştir:
 1. Elde edilen cDNA' lar ilk önce dilüe edildi (cDNA' lar üzerine 25 µl distile su eklenerek dilüe edilmiştir).
 2. Dilüe edilen cDNA' lardan 5 µl alınıp, plate' e aktarıldı.
 3. Her gen için ayrı ayrı Tablo 3.3' te belirtildiği gibi farklı bir karışım hazırlandı. House-keeping gen olarak ACTB (beta aktin) kullanıldı.
 4. Ürünlerden 15' er µl plate üzerindeki her kuyucuğa dağıtıldı.
 5. Plate' in üzeri sealing bant ile kapatıldı.
 6. Plate, perfect spin ile kısaca santrifüj edildikten sonra Roche LightCycler 480 II cihazına yüklendi.
 7. Bilgisayar üzerinden Roche LightCycler 480 yazılımı açılarak, Tablo 3.4' de belirtilen programdaki döngüye göre çalışma başlatıldı.

Tablo 3.3. Ekspresyon analizi için reaksiyon karışımı (1 örnek için).

Ürün	Her bir kuyucuğa eklenecek miktar (µl)
Prob Mastermix (LightCycler 480 Probes Master)	10
PCR grade dH ₂ O	4
Prob (RealTime ready Designer Assay, Roche; RealTime Ready Catalog Assay, Roche) <i>PER1</i> (Assay ID: 101863) <i>PER2</i> (Assay ID: 101865) <i>PER3</i> (Assay ID: 149212) <i>ACTB</i> (Assay ID: 143636)	1
Toplam Miktar	15

Tablo 3.4. LightCycler 480 II yazılımında ekspresyon için ayarlanan sıcaklık ve süreler.

	Döngü sayısı	Sıcaklık (°C)	Sıcaklık artış/azalış hızı (°C)	Süre (saniye)
Pre-inkübasyon	1	95	4,4	600
Amplifikasyon	45	95	4,4	10
		60	2,2	30
		72	4,4	1
Soğutma	1	40	2,2	30

3.5.1.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp. Released 2013) yazılımı ile yapılmıştır. Verilerin dağılımına histogram, qq plot ve Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Uç noktalar çıkarıldıktan sonra, gruplar arası kıyaslama yapıldı. İki grup arası verilerin karşılaştırılmasında bağımsız t-testi ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. 3 ve daha çok gruptan oluşan kıyaslamalarda ANOVA ve anlamlı olma durumunda ikili karşılaştırma için Tukey' in çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Veriler arası ilişki Pearson korelasyon ile değerlendirildi. Bağımsız niteliksel kriteri test etmek için Ki-Kare Testi (Chi-square test) kullanıldı.

Özet istatistik olarak birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama ve standart sapma değerleri verildi. $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi kabul edildi. Grafiklerin yapımında GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, CA, USA) yazılımı kullanıldı.

4. BULGULAR

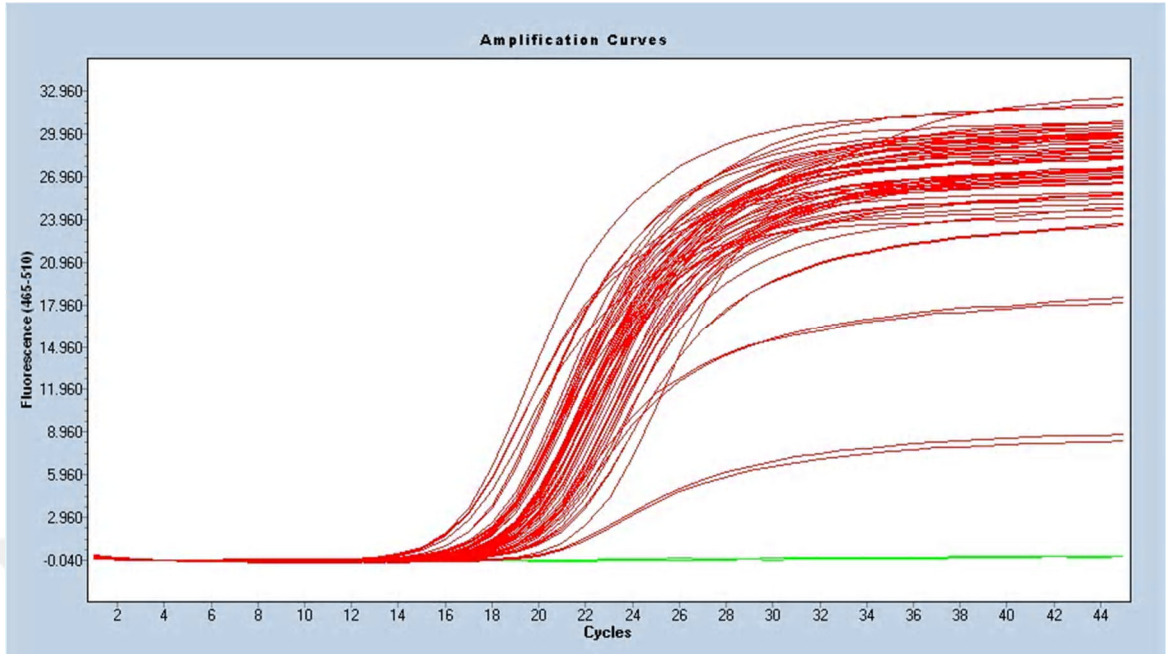
Bu çalışmada insomnia tanısı konmuş hastalarda ve gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinde *PER1*, *PER2* ve *PER3* genlerinin ekspresyon değerleri kıyaslanmıştır ve insomnia hastalığının yanı sıra gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinin sirkadiyen ritimde etkili olan bu *PERIOD* ailesi genlerinin ekspresyon seviyelerindeki değişimin sebebi araştırılmıştır. Bu amaçla hasta grubuna 24, gece vardiyasında çalışan sağlık personeli grubuna 32 ve kontrol grubuna 29 gönüllü birey dahil edilmiştir.

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Bölümü tarafından yapılan nörolojik muayeneler sonucunda insomnia tanısı almış bireyler dahil edilmiştir. Gece vardiyasında çalışan sağlık personelleri grubunda ise, insomnia ve herhangi bir nörolojik hastalığı olmayan Erciyes Üniversitesi Hastanelerinde çalışan bireyler mevcuttur. Kontrol grubunda ise gece vardiyasında çalışmayan, insomnia ve herhangi bir nörolojik tanı almamış kişiler dahil edilmiştir.

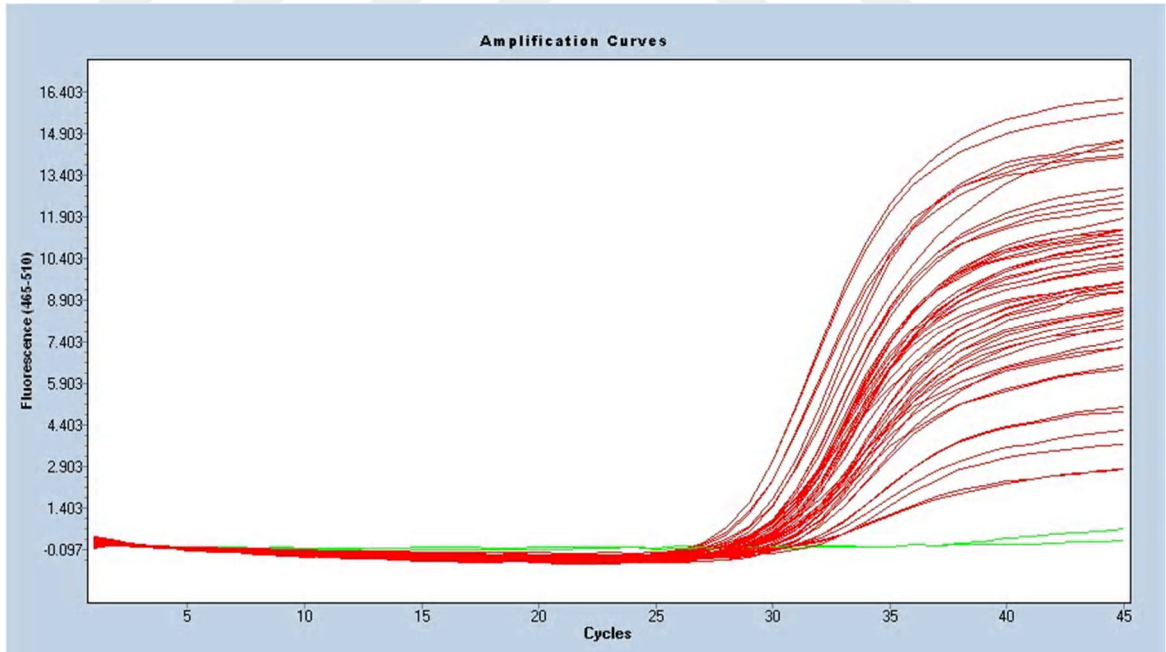
Hasta grubundaki bireylerin 14'ü erkek (%58,3), 10'u kadın (%41,7)' dir. Gece vardiyasında çalışan sağlık personeli grubundaki bireylerin 15' i erkek (%46,875), 17'si kadın (%53,125)'dir. Kontrol grubundaki bireylerin ise 14'ü erkek (%48,3), 15'i kadın (%51,7)'dir.

Hasta grubunun yaş aralığı 25-55 olup, yaş ortalaması 46,3' tür. Gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinin yaş aralığı 23-42 olup, yaş ortalaması 29,375' tir. Kontrol grubunun ise yaş aralığı 21-50 olup, yaş ortalaması 35,4' tür. İstatistiksel olarak yaş ve cinsiyet faktörlerinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,005$).

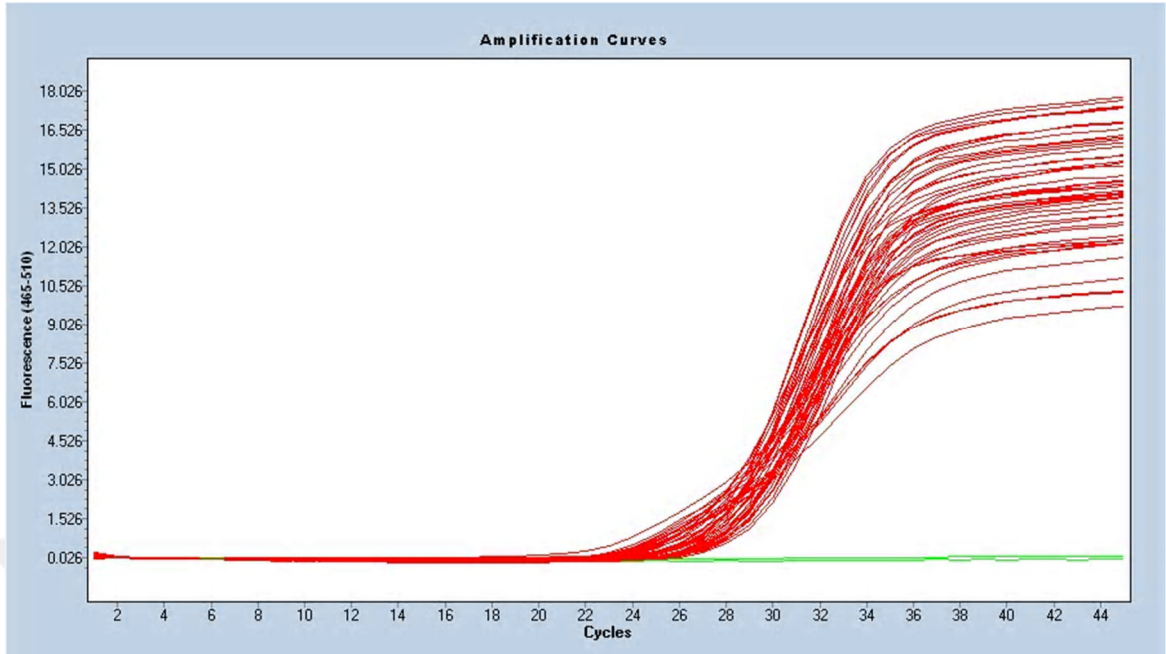
RT-PCR, LightCycler 480 II cihazında gerçekleştirilmiştir. Gruplardaki her bir örnek "LightCycler 480 release 1.5.0 SP4 software" programında değerlendirilmiştir. Gruplarda yer alan kişilerin tamamında hedef genler ile referans genlerin eksprese olduğu izlenmiştir.



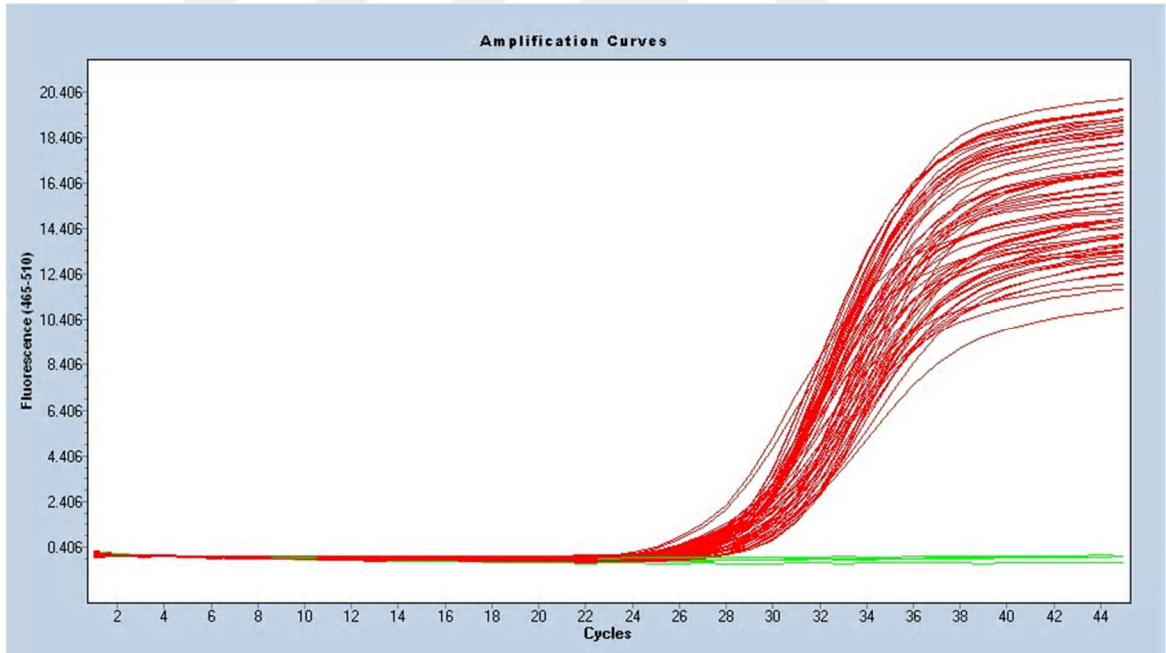
Şekil 4.1. LightCycler 480 II cihazında gerçekleştirilen RT-PCR amplifikasyon eğrisi.



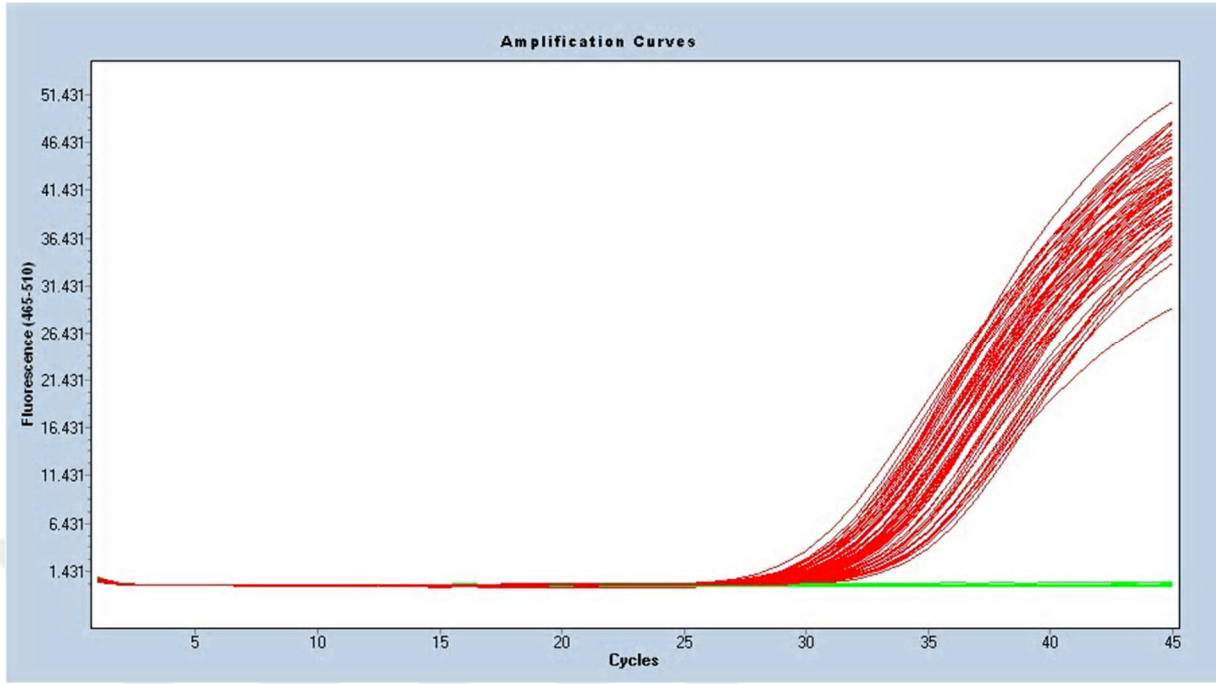
Şekil 4.2. Hasta grubundaki 24 bireyin *PER1* geni için amplifikasyon eğrileri.



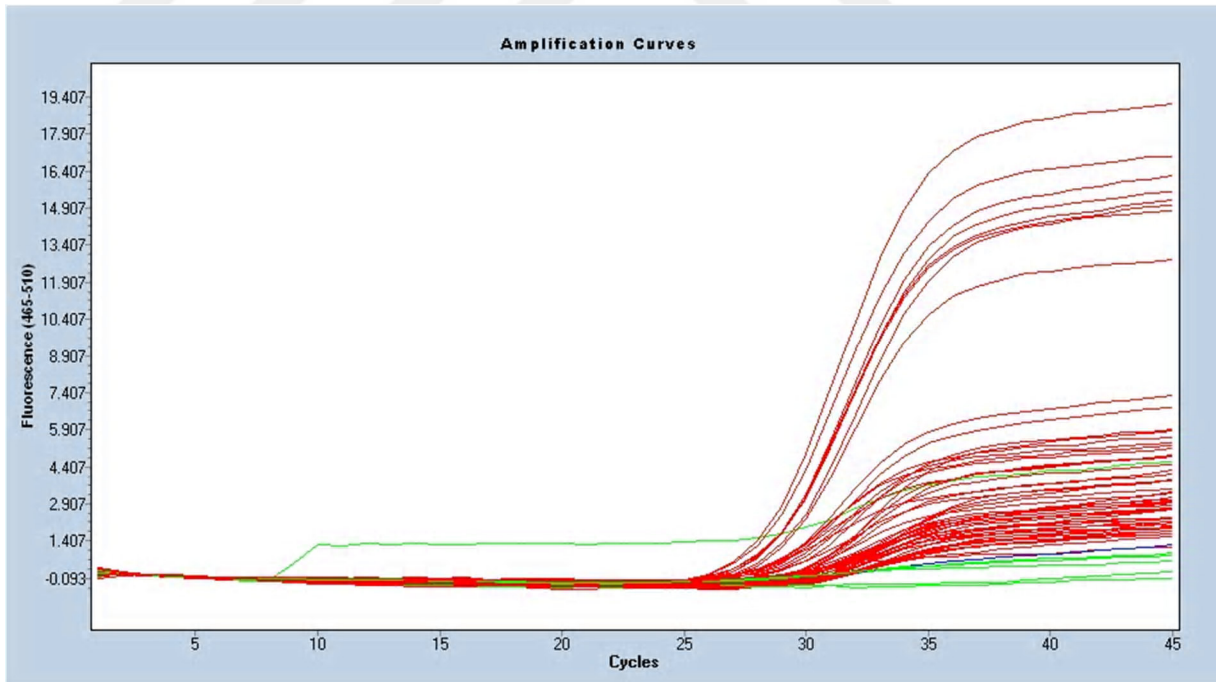
Şekil 4.3. Hasta grubundaki 24 bireyin *PER1* geni için amplifikasyon eğrileri.



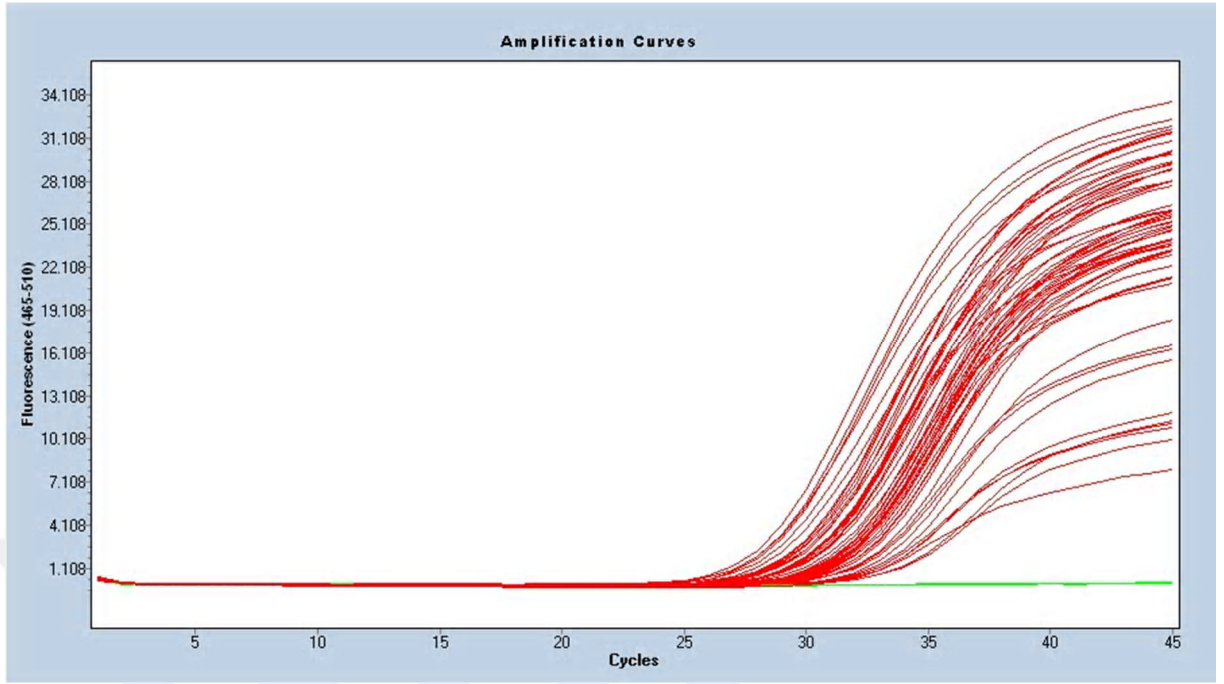
Şekil 4.4. Gece vardiyasında çalışan 32 sağlık personelinin *PER2* geni için amplifikasyon eğrileri.



Şekil 4.5. Gece vardiyasında çalışan 32 sağlık personelinin *PER3* geni için amplifikasyon eğrileri.



Şekil 4.6. Kontrol grubundaki 29 bireyin *PER1* geni için amplifikasyon eğrileri.



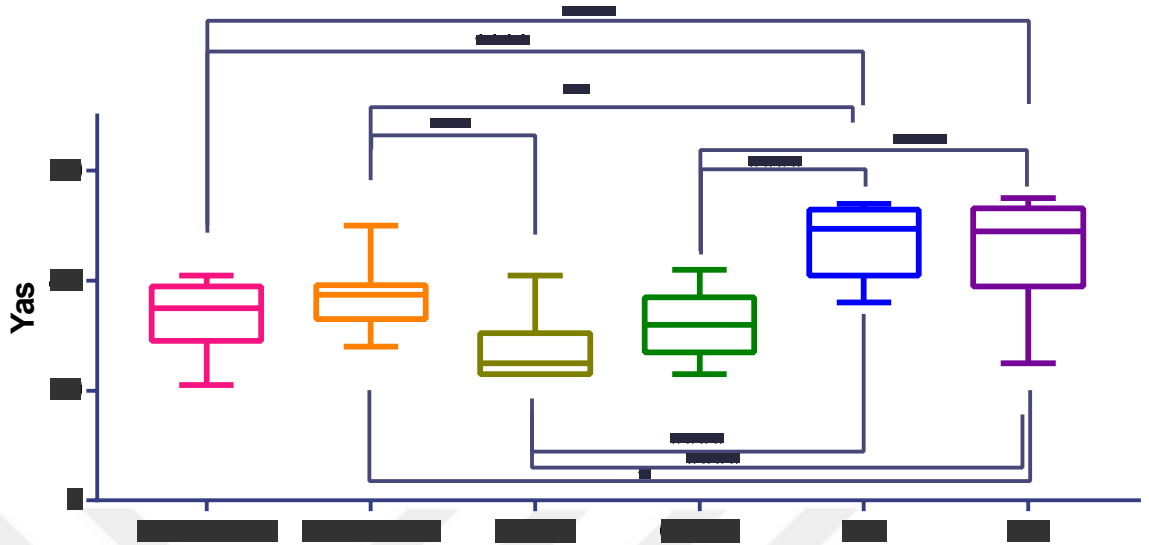
Şekil 4.7. Kontrol grubundaki 29 bireyin *PER3* geni için amplifikasyon eğrileri.

Çalışmaya dahil edilen hasta, gece vardiyasında çalışan sağlık personelleri ve kontrol grubunu oluşturan gönüllülerin gruplar arasındaki cinsiyete göre dağılımlarında fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Bu durum cinsiyet faktörüne göre çalışma sonucunu etkileme ihtimalini minimuma indirmektedir. Çalışmaya dahil edilen toplam hasta, gece vardiyasında çalışan sağlık personelleri ve kontrol grubunu oluşturan gönüllülerin demografik bilgileri Tablo 4.1' de verilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil olan toplam hasta, gece vardiyasında çalışan sağlık personelleri ve kontrol grubunu oluşturan gönüllülerin demografik bilgileri.

Grup	Cinsiyet	Sayı (%)	Ki-Kare p değeri	Yaş (Minimum-Maksimum (Ortalama ± S.S))	Bağımsız t testi p değeri	ANOVA testi p değeri
Kontrol	Kadın	15 (%51,7)	0,665	21-41 (33,73 ± 6,23)	0,113	<0,0001 ****
	Erkek	14 (%48,3)		28-50 (37,21 ± 5,1)		
	Toplam	29 (%100)		21-50 (35,41 ± 5,88)		
Gece Vardiyası	Kadın	17 (%53,1)		23-41 (27,18 ± 5,03)	0,024*	
	Erkek	15 (%46,9)		23-42 (31,87 ± 6,12)		
	Toplam	32 (%100)		23-42 (29,38 ± 5,96)		
İnsomnia	Kadın	10 (%41,7)		36-54 (47,3 ± 6,24)	0,607	
	Erkek	14 (%58,3)		25-55 (45,57 ± 9,04)		
	Toplam	24 (%100)		25-55 (46,29 ± 7,88)		

Şekil 4.8. de görüldüğü gibi grupların kendi içinde değil de grupların birbiriyle olan kıyaslamalarında yaş ve cinsiyet faktörü ekspresyon değerlerini etkilemiştir. Kontrol grubu ile insomnia grubu arasında yapılan yaş kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmuştur. Kontrol grubu ile gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinden oluşmuş grupların arasında yapılan yaş faktörü kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca varılmıştır. Gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinden oluşmuş grup ile hasta grubu arasında yapılan yaş faktörü kıyaslamasında ise, istatistiksel olarak yine anlamlı bir sonuç bulunmuştur.



Şekil 4.8. Grupların yaşlara göre kıyaslanması.

PER1 geni ekspresyon sonuçları gruplar arasında kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ($p < 0,0001$). Kontrol grubu baz alınarak gece vardiyasında çalışan sağlık personelleri grubu ile hasta grubu kıyaslandığında; gece vardiyası ve hasta grubunun *PER1* gen ekspresyon seviyelerinde azalma gözlenmiştir (Tablo 4.2.).

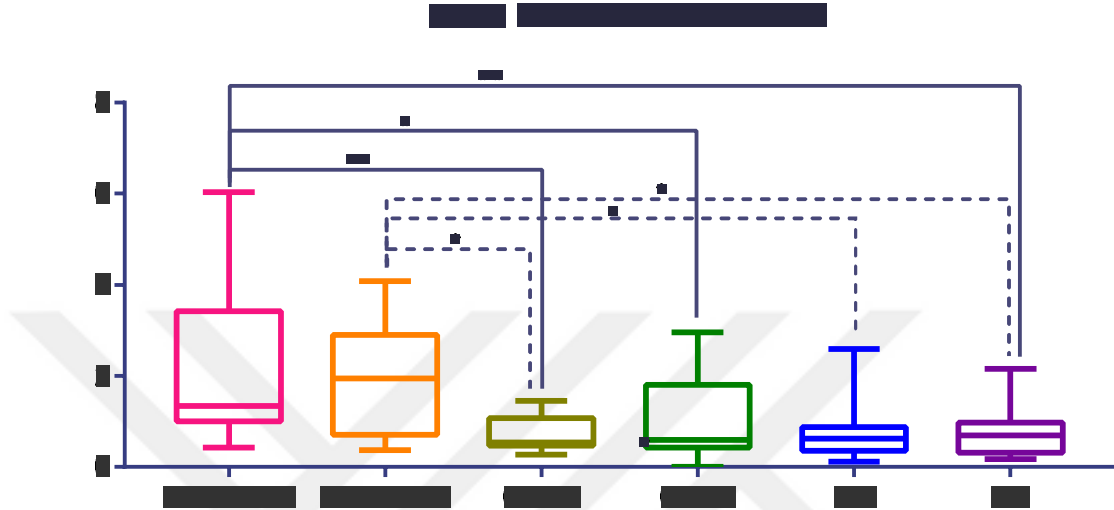
Tablo 4.2. *PER1* geni ekspresyon sonuçlarının gruplar arası kıyaslanması.

Grup	Cinsiyet	<i>PER1</i> GENİ *	ANOVA testi p değeri
Kontrol	Kadın	0,4-6,04 (2,27 ± 1,93)	0,0001***
	Erkek	0,4-4,1 (1,96 ± 1,23)	
Gece Vardiyası	Kadın	0,27-1,46 (0,71 ± 0,35)	
	Erkek	0-2,96 (0,97 ± 0,9)	
İnsomnia	Kadın	0,12-2,59 (0,77 ± 0,69)	
	Erkek	0,17-2,16 (0,79 ± 0,57)	

**PER1* geni ekspresyonu normalize değerleri (Minimum-Maksimum (Ortalama ± S.S))

Kontrol grubundaki kadın bireyler ile insomnia grubu erkek bireyler arasında yapılan kıyaslamada *PER1* gen ekspresyon düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç

bulunmuştur. Kontrol grubundaki erkek bireyler ile gece vardiyasında çalışan kadın sağlık personelleri kıyaslandığında ise yine istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca varılmıştır ($p < 0,0023$) (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Gruplar arası *PER1* gen ekspresyon kıyaslanması.

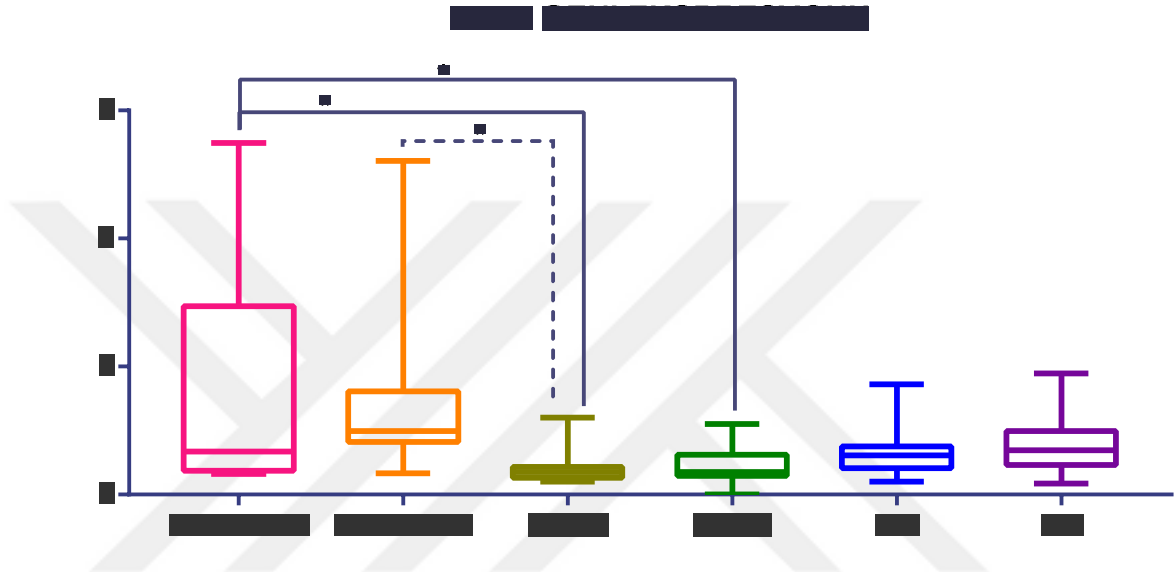
PER2 geni ekspresyon sonuçları gruplar arasında kıyaslandığında, istatistiksel olarak çok anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ($p < 0,0023$). Kontrol grubu baz alınarak gece vardiyasında çalışan sağlık personelleri grubu ile hasta grubu kıyaslandığında; gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinden oluşmuş grup ve hasta grubunun *PER2* gen ekspresyon seviyelerinde azalma gözlenmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. *PER2* geni ekspresyon sonuçlarının gruplar arası kıyaslanması.

Grup	Cinsiyet	<i>PER2</i> GENİ *	ANOVA testi p değeri
Kontrol	Kadın	0,31-5,49 (1,57 ± 1,7)	0,0023**
	Erkek	0,33-5,21 (1,46 ± 1,38)	
Gece Vardiyası	Kadın	0,2-1,2 (0,42 ± 0,25)	
	Erkek	0-1,1 (0,44 ± 0,29)	
İnsomnia	Kadın	0,2-1,7 (0,67 ± 0,42)	
	Erkek	0,17-1,89 (0,77 ± 0,48)	

**PER2* geni ekspresyonu normalize değerleri (Minimum-Maksimum (Ortalama ± S.S))

Kontrol grubundaki kadın bireyler ve erkek bireylerin gece vardiyasında çalışan kadın sağlık personellerinin dahil olduğu grupların *PER2* gen ekspresyon kıyaslamalarında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Ayrıca kontrol grubu kadın bireyler ile gece vardiyasında çalışan erkek bireylerin kıyaslanmasında da anlamlı bir fark bulunmuştur (Şekil 4.10).



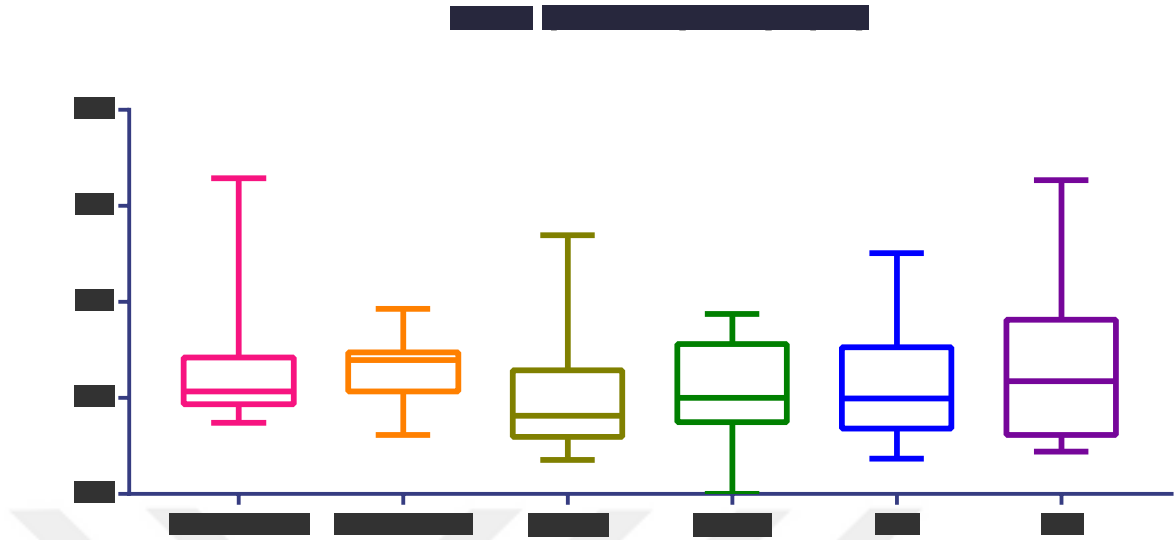
Şekil 4.10. Gruplar arası *PER2* gen ekspresyon kıyaslanması.

PER3 geni ekspresyon sonuçları gruplar arasında kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır ($p > 0,05$) (Şekil 4.11) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. *PER3* geni ekspresyon sonuçlarının gruplar arası kıyaslanması.

Grup	Cinsiyet	<i>PER3</i> GENİ *	ANOVA testi p değeri
Kontrol	Kadın	- (±)	0,619
	Erkek	- (±)	
Gece Vardiyası	Kadın	- (±)	
	Erkek	- (±)	
İnsomnia	Kadın	- (±)	
	Erkek	- (±)	

**PER3* geni ekspresyonu normalize değerleri (Minimum-Maksimum (Ortalama ± S.S))



Şekil 4.11. Gruplar arası *PER3* gen ekspresyon kıyaslanması.

PER1, *PER2* ve *PER3* genlerinin tüm gruplardaki cinsiyet farklılığına göre yapılan *PER1*, *PER2* ve *PER3* gen ekspresyon değerlerini içeren tablolar ekte ayrı ayrı sunulmuştur.

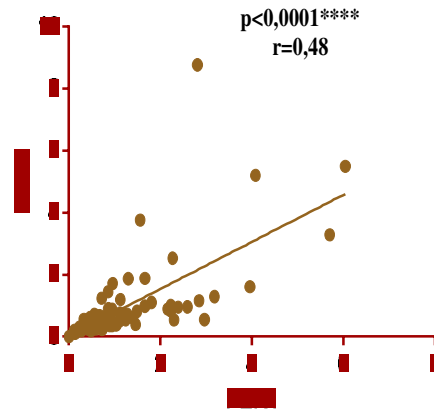
4.1. Ekspresyon Korelasyon Bulguları

Genler arası ekspresyon Pearson korelasyon testi bulguları Şekil 4.12, Şekil 4.13 ve Şekil 4.14' te verilmiştir. Korelasyonun gücü Tablo 4.5' e göre yorumlanmıştır.

Tablo 4.5. *r* değerine göre Pearson korelasyonun gücünün yorumlanması (171)

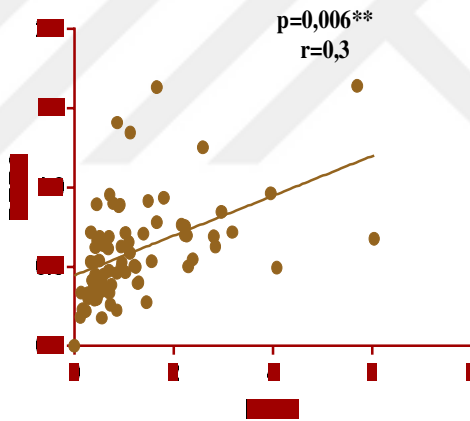
Korelasyon Gücü	<i>r</i> değeri	
	Pozitif	Negatif
Çok güçlü	0,9 ve 1 arası	-0,9 ve -1 arası
Güçlü	0,7 ve 0,9 arası	-0,7 ve -0,9 arası
Orta güçlü	0,5 ve 0,7 arası	-0,5 ve -0,7 arası
Zayıf	0,3 ve 0,5 arası	-0,3 ve -0,5 arası
Çok zayıf	0,00 ve 0,3 arası	0,00 ve -0,3 arası

Grup 1' de *PER1* ve *PER2* gen ekspresyonları arasında anlamlı ($p < 0,0001$) pozitif korelasyon (zayıf) saptanmıştır (Şekil 4.12).



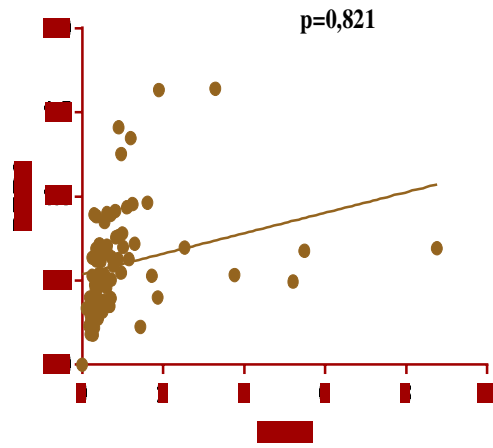
Şekil 4.12. Grup 1' de *PER1* ve *PER2* gen ekspresyon arasında korelasyon.

Grup 2' de *PER1* ve *PER3* gen ekspresyonları arasında anlamlı ($p=0,006$) pozitif korelasyon (zayıf) saptanmıştır (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Grup 2' de *PER1* ve *PER3* gen ekspresyon arasında korelasyon.

Grup 3' te *PER2* ve *PER3* gen ekspresyonları arasında ($p=0,821$) korelasyon olmadığı gözlenmiştir (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. Grup 3' de *PER2* ve *PER3* gen ekspresyon arasında korelasyon.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan bu çalışmada insomnia hastalarından ve gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinden oluşan gruplarda sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık döngüsünde rol oynayan *PERIOD* ailesi genlerinin ekspresyon seviyelerine bakılmıştır. Bu ekspresyon seviyeleri kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı bir azalış saptanmıştır ($p<0,05$). İnsomnia hastalarının *PERIOD* genlerinin ekspresyon seviyelerindeki azalışın, gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinde de görülmüş olması, vardiyalı çalışanların da hastalar kadar etkilendiğini göstermektedir. Vardiyalı çalışan sağlık personellerinin söz konusu genlerindeki ekspresyon seviyelerindeki azalış, bu bireyler için önemli bir risk faktörüdür.

Birçok nörolojik hastalıkta olduğu gibi insomnia hastalığının alt tiplerinde rol oynayan faktörler oldukça karmaşıktır. İnsomnia hastalığının alt tiplerinin sebepleri ne kadar biliniyor ve belirlenmiş olsa da, bunlara neden olan mekanizmalar hala tam olarak aydınlatılamamıştır.

Literatürde, vardiyalı çalışan sağlık personelleri ile ilgili yapılmış bir genetik çalışmaya ya da insomnia hastalığıyla ilgili herhangi bir kıyaslamaya rastlanmamıştır. Ancak gece vardiyasında çalışan sağlık personelleri ile vardiyalı çalışmaya bağlı olarak depresyon, huzursuz bacak sendromu, ruh sağlığı ve beslenme bozuklukları, horlama, iş kazaları ve uyku bozukluklarının ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur.

Yapılan bir çalışmada vardiyalı çalışan sağlık personellerinde horlama başta olmak üzere uyku bozukluklarının daha sık görüldüğü bildirilmektedir (172, 173). Gündüz aşırı uyku hali, uyku bozukluklarının diğer önemli semptomudur. Vardiyalı çalışma sonucu oluşan yetersiz uyku süresi ve sirkadiyen ritim bozukluğunun gündüz aşırı uyku haline neden olabileceği bildirilmiştir (173). Ayrıca vardiyalı çalışanlarda oluşan uyku halinin kaza riskini arttırabileceği görülmüştür (174). Bütün bunların yanı sıra, gece

vardiyasında çalışan bireylerin bağışıklık sistemlerinin daha zayıf olduğuna ve hastalıklara daha kolay yakalandıklarına dair çalışmalar mevcuttur (175).

Sharifian ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinde huzursuz bacak sendromunun görülme oranının daha yüksek ve gündüz vardiyasında çalışanlara kıyasla şikâyetlerinin daha şiddetli ve daha uzun süreli olduğu belirtilmektedir (176).

PERIOD ailesi genleri ile ilgili yapılan literatür taramalarında oldukça fazla çalışmaya rastlanmıştır.

Uyku-uyanıklık döngüsünü düzenleyen sirkadiyen ritimde rol oynayan söz konusu genlerin uyku bozukluklarına sebep olduğu geçmiş yıllarda yapılan çalışmalar sonucu bulunmuştur. Uyku problemleri, beraberinde birçok sorun getirmektedir. Sirkadiyen ritim genleri ile çeşitli psikolojik bozukluklar yapılan birçok çalışma neticesinde anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir. Moleküler olarak kanıtlanamasa da uyku ve ruh hali arasındaki bağlantı uzun zamandan beri bilinmektedir. 2016 yılında fareler üzerinde yapılan bir çalışmada sirkadiyen ritimde görevli *PER3* geninin uyku ve duygu durum bozuklukları ile ilişkili olabildiği bulgusuna varılmıştır (177).

Özellikle uyku problemleri, depresyonla ilişkilendirilmiştir. Depresyonun görülme sıklığının uyku problemi yaşayan kişilerde daha fazla olduğu saptanmıştır (178). sirkadiyen ritimde meydana gelen bozuklukların; şizofreni, majör depresyon, bipolar bozukluk gibi psikotik bozukluklar ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Sirkadiyen ritimde rol oynayan *CRY1*, *CRY2*, *PER2*, *NPAS2* ve *TIMELESS* genlerinin majör depresif bozukluk üzerinde etkili olduğu düşünülmüş; ancak kesin bir kanıya varılamamıştır (179). İsveç popülasyonuna dayalı bir örnekleme yapılan başka bir çalışmada sirkadiyen ritimde rol alan bazı genlerin depresyonla ilişkili olabileceği öngörülmüş ve *PER2* geninde meydana gelen bir mutasyonun uyku bozukluğu ile beraber depresyona da sebep olabileceği bildirilmiştir (180).

Depresyonun yanı sıra sirkadiyen ritimde rol alan genlerin; bipolar bozukluk, panik atak, şizofreni gibi psikolojik sorunlarla ilişkili olduğu literatürde görülmüş olsa dahi geniş çaplı yapılamayan çalışmaların kesin kanıtlar içermemesi dikkati çekmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda bipolar bozukluk ile sirkadiyen ritim ilişkilendirilmiş; ancak kesin kanıtlara ulaşılammıştır. Bipolar bozukluğu olan 12 hasta ile 12 sağlıklı

kontrolden oluşturulmuş iki gruba yapılan bir çalışmada *BMAL1*, *PER1*, *PER2*, *REV-ERB α* , *DEC2* ve *DBP* genlerinin ritmik ifade paternleri incelenmiş. Bipolar hastalar ile kontroller arasındaki sirkadiyen periyottaki farklılıklar tespit edilmesine rağmen; bahsi geçen bu genlerin ekspresyonlarında kesin sonuca ulaşılamamış (181).

PER2 geninin daha önceki yapılan çalışmalarda uyku bozukluğu ile ciddi bir ilişkisinin olduğu bulunmuştur. Panik atak hastalarında da uyku bozukluğu sıklığı oldukça yüksektir. Bunlar göz önüne alındığında *PER2* geninin panik atakla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Japon popülasyonunda yapılan vaka-kontrol çalışmasında *PER2* geni ile panik atak arasında anlamlı bir ilişki saptanmış; ancak kesin bir kanıya varılamamıştır (182).

Bütün bunların yanı sıra sirkadiyen ritmin bozulması çeşitli kanser türleriyle ilişkilendirilmiştir. Yapılan araştırmalarda, meme ve kolon kanserlerinde *PER1* ve *PER2* genlerinde mutasyon tespit edilmiştir. Akut lösemi, meme, kolon, endometrial, akciğer ve pankreas tümörlerinde, normal dokulara göre *PERIOD* geninin mRNA ve protein seviyelerinde azalma tespit edilmiştir (146, 147, 148). İnsan kolon kanseri hücrelerinde *PER2* mutasyonunun intestinal beta katenin düzeylerini arttırdığı, bunun yanında kolonda polip oluşumunu da arttırdığı bildirilmiştir (149).

Sirkadiyen ritimler, steroid hormonlarının ve reseptörlerinin homeostatik fonksiyonları dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçleri düzenler. Bu ritimlerin pertürbasyonları depresyon, diyabet, kanser gibi patojenik durumlarla ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada *PER1* geninin prostat kanserindeki rolü araştırılmış ve sonuç olarak prostat kanserinde *PER1*' in aşırı ekspresyonu gözlenmiştir (183).

Yapmış olduğumuz bu çalışmada, çalışmaya dahil olan üç grubun kendi aralarındaki cinsiyet dağılımlarında fark bulunamamıştır. Bu durum, cinsiyet faktörünün çalışma sonucunu etkileme ihtimalini minimuma indirmektedir.

Gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinin yaş ortalaması 29,375' tir. Bu gruptaki gönüllülerin yaş ortalamasının düşük olması, 35 yaş ve üzerindeki bireylerin gece vardiyasında çalışmamalarından kaynaklanmaktadır. Yaşla beraber melatonin sentezi azalacağından dolayı, bunun yaşlılarda uyku bozukluğunun fazla görülmesinin nedeni olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca yaşla beraber genlerdeki mutasyonlarda göz önünde bulundurulduğunda insomnia hastalarından oluşmuş gönüllü grubunun yaş

ortalamasının 46,53 gibi orta yaşlarda çıkması açıklanabilir. Kontrol grubu bu iki grubun yaş ortalamasının orta değerinde tutulmuştur. İnsomnia ve gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinin yaş ortalamalarının bu kadar farklı olmasına rağmen gen ekspresyon seviyelerinin aynı oranda azalmış olması yaş faktöründen bağımsız olarak genlerin aynı oranda etkilendiğini göstermiştir.

İnsomnia hastaları gün içinde etkili bir uyku devamlılığı sağlayamamaktadır. Gece vardiyasında çalışan sağlık personelleri ise bir gün nöbet, bir gün istirahat şeklinde çalışmakta yani bir ayın yarısını vardiyada geçirmektedir. Gruplar arasında uyku ve uyanıklık süreleri kontrollü bir şekilde belirlenip, uyanık geçirilen zamanla ekspresyondaki azalma daha net bir şekilde kıyaslanabilir.

Gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinden oluşmuş grup ile insomnia gruplarındaki bireylerin *PER1*, *PER2* genlerindeki ekspresyon seviyesindeki azalış, gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinin de insomnia hastalarının etkilendiği kadar etkilendiğini göstermiştir. İnsomnia da dahil hiçbir nörolojik tanı almamış bireylerden seçilmiş olan gece vardiyası grubu, sağlıklı olmasına rağmen aynı ölçüde etkilenmesi beraberinde başka sorunları da getireceğini düşündürmektedir.

PER3 geninin eksprese olmaması mevcut literatürle örtüşmektedir. Çünkü ardı ardına iki PAS bölgesi içeren Per proteinleri diğer proteinlerle etkileşim içinde olabilir. *PER1* ve *PER2* genleri sirkadiyen saatin temel bileşenleri iken, *PER3* geni ritim üretimi için gerekli değildir. *PER3* geni retina ve periferal dokuda ritmik olarak eksprese olmamaktadır (16).

5.1. Öneriler

Kontrol grubu baz alınarak insomnia hastalarının PERIOD ailesi genlerinin gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinin ekspresyon seviyelerinin kıyaslandığı bu çalışmada, gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinin sağlık açısından daha iyi bir yaşam sürebilmesi için aşağıdaki önerilerde bulunulmuştur:

- Haftalık ya da aylık nöbet sayısının artmasıyla uykusuz geçen gün sayısı da artmaktadır. Böylece uyku kalitesi ve düzeni bozulmakta ve sirkadiyen ritim olumsuz etkilenmektedir. Bunun giderilmesi için polikliniklerdeki gece

vardiyasında çalışan hemşire sayıları arttırılarak nöbette geçirilen gün sayıları azaltılabilir.

- Ayrıca vardiya listeleri uluslar arası standartlarda belirlenmiş şekilde haftalık çalışma saatleri göz önünde tutularak düzenlenmelidir.
- Polikliniklerdeki tüm hemşirelerin daha kaliteli uyku için yapması gerekenler hakkında, uykunun ruhsal ve fizyolojik önemine değinen eğitim programları düzenlenmeli ve uykuyla alakalı olarak farkındalık oluşturulmalıdır.
- Gece vardiyasında çalışan hemşirelerin periyodik olarak uyku kaliteleri değerlendirilmeli ve belli periyotlarla nörolojik muayeneleri yapılmalı veya buna teşvik edilmelidir.
- Gece vardiyasında çalışırken mümkün olduğu kadar parlak ışık altında çalışılmalı ve böylelikle melatonin salınımı baskılanarak sirkadiyen ritim döngüsünün bozulmaması sağlanmalıdır.
- Sirkadiyen ritimde meydana gelen bozukluklar kansere, psikolojik ve nörolojik hastalıklara sebep olabileceğinden, gece vardiyasında çalışan sağlık personelleri düzenli aralıklarla gerekli sağlık muayenelerini yaptırması konusunda bilinçlendirilmelidir.
- Uykusuzluğa dayanabilmek için vardiya süresince tüketilen kafein miktarı minimuma indirilmelidir.
- Uykusuzluğa bağlı olarak gelişebilecek iş kazalarını azaltmak amacı ile personellere iş güvenliği açısından daha fazla bilgilendirme yapılmalıdır.
- Yapılan bu araştırma, başka hastanelerde çalışan sağlık personellerini ve diğer meslek dallarını da kapsayacak şekilde genişletilmelidir.

5.2. Sonuç

Sirkadiyen ritimde rol alan genler ve bu genlerin ürünleri metabolizma için önemli fizyolojik yollarda kritik role sahiptirler. Sirkadiyen saat genleri hücre döngüsünün kontrolünde yer alır.

Sirkadiyen saatin moleküler temelleri uyku-uyanıklık döngüsünü kontrol eder ve çeşitli uyku bozukluklarına sebep olur. Bunun yanı sıra DNA hasarı ve kanser mekanizmalarında önemli yere sahiptir.

Sirkadiyen ritmin bozulmasıyla beraber, ritim etkisiyle hücre döngüsünde görevli gen ürünlerinin ekspresyonları değişir. Bu nedenle sirkadiyen sistemde fonksiyonel bozukluklar meydana gelir. Sonuç olarak organizmada istenmeyen hastalık ve çeşitli olumsuzluklar gözlenir.



6.KAYNAKLAR

1. Aydın, H. ve Yetkin, S. Uyku: yapısı ve işlevi. S. Karakaş (Ed.) Kognitif Nörobilimler. MN. Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı. 2008
2. Rechtschaffen A, Bergmann BM. Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 paper. *Sleep* 2002 Feb;1;25;1:18-24.
3. Timur S., Menapozal Dönemlerdeki Kadınlarda Uyku Sorunları ve Yaşam Kalitesine Etkisi; Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi 2008.
4. Aksu M. Uyku bozuklukları. S. Karakaş (Ed.). Kognitif Nörobilimler. MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı 2008.
5. Özgen F. Uyku ve Uyku Bozuklukları. *Psikiyatri Dünyası* 2001;5; 41-48.
6. Hauri PJ. Insomnia. *Clin Chest Med* 1998; 19: 157-168.
7. Martikainen K, Partinen M, Joel H, et al: The impact of somatic health problems on insomnia in middle age. *Sleep Med* 2003; 4: 201-206.
8. Çalıyurt O, Duygudurum bozuklukları ve biyolojik ritim. *Duygudurum Dizisi*, 2001: 5; 209-214.
9. Husse J, Eichele G, Oster H, Synchronization of the mammalian circadian timing system: light can control peripheral clocks independently of the SCN clock: alternate routes of entrainment optimize the alignment of the body's circadian clock network with external time. *BioEssays* 2015: 37; 1119–1128.
10. Takahashi JS, Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet* 2017: 18; 164–179.
11. Okamura H, Circadian and seasonal rhythms: Integration of mammalian circadian clock signals from molecule to behavior. *J Endocrinol* 2003; 177(1): 3-6.
12. Gery S, Komatsu N, Baldjyan L, Yu A, Koo D, Koeffler HP. The circadian gene *per1* plays an important role in cell growth and DNA damage control in human cancer cells. *Mol Cell* 2006;22(3):375-82.

13. Hastings M, O'Neill JS, Maywood ES.: Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *J Endocrinol* 2007;195(2):187-98.
14. Kondratov RV. A role of the circadian system and circadian proteins in aging. *Ageing Res Rev* 2007; 6; (1):12-27.
15. Lévi F. Circadian chronotherapy for human cancers. *Lancet Oncol* 2001; 2; (5):307-15.
16. Beckett M, Roden LC. Mechanisms by which circadian rhythm disruption may lead to cancer. *South African J Sci* 2009;10: 415-20.
17. Hunt T, Sassone-Corsi P. Riding tandem: circadian clocks and the cell cycle. *Cell* 2007;4 (3):461-464.
18. Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Kang TH, et al. Circadian clock control of the cellular response to DNA damage. *FEBS Lett* 2010; 584(12): 2618-25.
19. WEB_1. (2018). Genecard. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PER1&keywords=per1> (22.11.2018)
20. WEB_2. (2018). Genecard. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PER2&keywords=per2> (22.11.2018).
21. WEB_3. (2018). Genecard. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PER3&keywords=per3> (23.11.2018)
22. Ertekin Ş, Hastanede Yatan Hastalarda Uyku Kalitesinin Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Programı, Sivas. 1998.
23. Çalıyurt O, Sirkadiyen Uyku Uyanıklık Düzenini Etkileyen İş ve Çalışma Gruplarında Uyku Kalitesinin Değerlendirilmesi. T.Ü. Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Edirne 1998.
24. Takahashi M, Arito H, Fukuda H, Biological Rhythm Nurses' Workload Associated with 14-4 Night Shifts. II: Effects of a Nap Taken During the Shifts. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 1999; 53; 223-225.
25. Akdemir N, Birol L. Dinlenme-Uyku ve Düzensizlikleri, İç Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı, 1. Baskı, Vehbi Koç Vakfı Yayınları, İstanbul 2003: 129–139.
26. Guyton AC, Hall JE. Beynin Etkinlik Durumları-Uyku: Beyin Dalgaları; Epilepsi; Psikozlar, Tıbbi Fizyoloji, (Çev. Ed. Çavusoglu H), Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2001: 689–696.

27. Gümüş AB, Engin E, Özgür G. Bir huzurevinde yaşayan ve bilişsel bozukluğu olmayan yaşlıların uyku düzeni ve özelliklerinin incelenmesi. *Türk Geriatri Dergisi* 2009, 12: 138-146.
28. Çoban A, Yanikkerem UE. Gebelerde uyku kalitesi ve yorgunluk düzeyi. *Ege Tıp Dergisi* 2010, 49: 87-94.
29. Bülbül S, Kurt G, Ünlü E, Kırılı E. Adölesanlarda uyku sorunları ve etkileyen faktörler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2010, 53: 204-210.
30. Karagözoğlu Ş, Çabuk S, Tahta Y, Temel F. Hastanede yatan yetişkin hastaların uykusunu etkileyen bazı faktörler. *Toraks Dergisi* 2007, 8: 234-240.
31. Ertuğrul A, Rezaki M. Uykunun Nörobiyolojisi ve Bellek Üzerine Etkileri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 15(4):300-308, 2004.
32. Baklan B. Uykunun Mekanizmaları ve Normal Uyku. İçinde: Kaynak H, Ardınc S (editörler). *Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları*, 1.Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2011: 7-14.
33. Öztürk M.O. Uyku Bozuklukları, Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, Yenilenmiş 10. Basım, Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara, 2004: 479-486.
34. Üstün Y, Yücel ŞÇ. Hemşirelerin uyku kalitesinin incelenmesi. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanat Dergisi* 2011, 4: 29-38.
35. Acaroğlu R, Savcı C, Bilir A, ve ark. Bir nöroşirürji kliniğinde gece verilen hemşirelik bakımının değerlendirilmesi. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi* 2009, 2: 34-40.
36. Omaç M, Eğri M, Karaoğlu L. Malatya il merkezi hastanelerinde çalışmakta olan hemşirelerin epworth uykululuk ölçeği ile durumlarının değerlendirilmesi. *e-Journal of New World Sciences Academy* 2010, 5: 49-56.
37. Demir Y. Uyku Fizyolojisi. İçinde: Ay FA (editör). *Sağlık Uygulamalarında Temel Kavramlar ve Beceriler*, 3.Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2011: 682-687.
38. Taylor C, Lillis C, Priscilla LM. *Fundamentals of the Nursing*. 4th Ed. Philadelphia J.B, 2010;144-200.
39. Akça F, Turan Ertem Ü, Keser Özcan N ve ark. *Temel Hemşirelik Kavramlar, İlkeler, Uygulamalar*. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2007; 410-420.

40. Bushbaum M.S. Hazlett E.A., Wu J Ve Ark. Positron Emission Tomography With Deoxyglucose –F 18 İmaging Of Sleep. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 50-56.
41. Aydın H, Özgen F, Psikiyatrik Bozukluklarda Uyku Çalışmaları. *Klinik Psikiyatrisi Dergisi* 2001: 2; 89-97.
42. Carskadon MA, Dement WC. Monitoring and staging human sleep. In Kryger MH, Roth T, Dement WC (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine*, 5th edition, St. Louis, Elsevier Saunders 2011: 16-26.
43. Köktürk O, Uykuda Solunum Bozuklukları. *Toraks Derneği Merkezi Kursları* 2005.
44. Aydın H, Beyin ve Kognisyon. *Çizgi Tıp Yayınevi*. Ankara, 2003: 103-112.
45. Karadağ MG, Aksoy M. Uyku regülasyonu ve beslenme. *Göztepe Tıp Dergisi* 2009, 24: 9-15.
46. Dursunoğlu D, Dursunoğlu N, Kalp yetersizliği ve uyku apnesi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2010, 38: 135-143.
47. Parlar S. Parkinson hastalarında uyku bozuklukları ve hemşirelik yönetimi. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi* 2007, 10: 95-104.
48. Aştı TA, Karadağ A. *Hemşirelik Bilimi ve Sanatı*, 1. Baskı. İstanbul, Akademi Yayıncılık 2012:1100-1114.
49. Pıçak R, İsmailoğulları S, Mazıcıoğlu M, Üstünbaş HB, Aksu M. Birinci basamakta uyku bozukluklarına yaklaşım ve öneriler. *Turkish Journal of Family and Primary Care* 2010, 4: 12-22.
50. Kılıç S, Sağlıklı Bireylerde Uyku Yoksunluğu Sonrası Oluşan Duygulanım Ve Bilişsel Süreçlerdeki Değişiklikler Ve Biyokimyasal Değişiklikler Arasındaki İlişki. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi*. Van 2011.
51. Güneş S, Polat, K, Dursun, M, Yosunkaya, S.:Examining The Relevance With Sleep Stages Of Time Domain Features Of Eeg, Eog, And Chin Emg Signals 2009: 1-4.
52. Rechtschaffen A, Kales AA, *Manuel of Standardized Terminology Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. National Institute of Health Publication No.204, Washington, D.C. United States Government Printing Office, 1968.

53. Rama AN, Cho SC, Kushida CA, Normal Human Sleep. Sleep: A Comprehensive Handbook, Edited By T. Lee-Chiong. John Wiley and Sons, Inc 2006: 3-10.
54. Türk Uyku Tıbbı Derneği. 8.Ulusal Uyku ve Bozuklukları Kongresi. 30 Ekim- 3 Kasım 2007.
55. Elbi H, Bayraktar H, Uyku bozukluklarına tarihsel yaklaşım ve sınıflama içinde: editör Çelikkol A. Uyku bozuklukları, İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi 1996: 7-12.
56. Gözükırmızı E. Uyku ve nörofizyolojisi. İçinde: (Editör Çelikkol A). Uyku bozuklukları. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi 1996: 13-22.
57. Elbi H., Bayraktar H., Uyku bozukluklarına tarihsel yaklaşım ve sınıflama içinde: (Editör Çelikkol A). Uyku bozuklukları, İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1996; 7-12.
58. Aslan SA, Ergenlerde Ana-Baba Tutumu Sınav Kaygısı Ders Çalışma Becerilerinin Lise Giriş Sınavını Yordama Düzeyleri. M.Ü. Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İzmir 2005.
59. Kara M, Hastanede Yatan Hastaların Uyku İle İlgili Sorunları ve Hemşirelerin Bu Soruna İlişkin Tutumları. A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Erzurum 1996.
60. Bingöl N, Hemşirelerin Uyku kalitesi, İş Doyumu Düzeyleri ve Aralarındaki İlişkinin İncelenmesi. C.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. Sivas 2006.
61. Özcan N, Uyku ve Uyku Sorunu Olan Hastanın Bakımı. (Editör Ay F, Temel) Hemşirelik Kavramlar İlkeler Uygulamalar, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007: 407-421.
62. Karaefe M, Dönüşümlü Şiftlerde Çalışan Hemşirelerde Uyku Düzeni Değişimlerinin İncelenmesi. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yayımlanmamış Bilim Uzmanlığı Tezi. Ankara 1996.
63. Kara M, Uyku hijyeni. Hemşireler ve Ebeler İçin Türk Hemşireler Dergisi 1997: 47(6): 22-24.
64. Engin E, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin Yoğun Bakım Hemşirelerinin Uyku Düzem Özellikleri ile İş Doyumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. E.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İzmir 1999.

65. Potter PA, Perry AG, Sleep. *Fundamentals of Nursing*. Fifth Edition, Philadelphia, By Mosby 2001: 1250-1280.
66. Potter AP, Perry AG. *Basic Nursing Essential for Practice 5th Ed*. England, Mosby 2003; 689-706.
67. Roper N, Logan WW, Tierney AJ, *The Elements of Nursing*. Edinburg: Churchill Livingstone 1996; 20-66.
68. Erol Ö, Enç N, Yoğun bakım alan hastaların uyku sorunları ve hemşirelik girişimleri. *Türkiye Klinikleri Journal Nursing Science* 2009, 1: 24-31.
69. Öztürk L, Yanıtını arayan eski bir soru niçin uyuyoruz. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 2007, 70: 114-121.
70. Kara B, Akut miyokard infarktüsü öncesi ile sonrası uyku sorunları. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2012, 11: 687- 694.
71. Alp N, Mete S, Postpartum yorgunluk düzeyi ile uyku ve beslenmenin yorgunluğa etkisi. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2008, 11: 10-18.
72. Ferentinos P, Kontaxakis V, Kontaxakis BH, et al. Sleepdisturbances in relationtofatigue in majör depression. *Journal of Psychosomatic Resarch* 2009, 66: 37-42.
73. Soyuner F, İsmailoğulları S, Aksu M, Elmalı F. Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında fiziksel aktivite ve depresyon ilişkisi. *Türk Nöroloji Dergisi* 2011, 17: 32-37.
74. Bayram NA, Çiftçi B, Güven SF, et al. Prevalence of cardiac arrhythmia in obstructive sleep apnea syndrome. *Turkish Journal of Medicine Sciences* 2010, 40: 843-850.
75. Black J, Hawks HJ, Keene MA. *Foundations of Medical Surgical Nursing 6th Ed*. England: Mosby 2003;431-443.
76. Kaya N, *Uyku Bozukluklarının Yaygınlığı, IV. Anadolu Psikiyatri Günleri Bildiri Kitabı*, Konya, 1-3 Haziran, 1995;93-98.
77. Lindeman AC, McAthie N. *Fundamentals of Contemporaray Nursing Practice*, Philadelphia, Company 1999;725-741.
78. Çakırcalı E. *Uyku ve Dinlenme*, (Ed: Atalay M). *Hemsirelik Esasları El Kitabı*, Vehbi Koç Yayınları, İstanbul, 1997;90-94.
79. Agargün MY, Kara H, Anlar Ö, Pittsburgh uyku kalitesi İndeksi'nin geçerliliği ve güvenirliliği, *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996;7(2):107-115.

80. Bilgili N, Kitiş Y, Ayaz S, Yaşlılarda yalnızlık, uyku kalitesi ve etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. *Türk Geriatri Dergisi* 2012, 15: 81-88.
81. Şahin M, İnal BB, Öğreden Ş, et al. Metabolic profile and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Turkish Journal Medical Sciences* 2011, 41: 443-454.
82. Kiper S, Sunal N. Romatoid artritli hastalarda uyku kalitesinin değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2009, 10: 31-40.
83. Çetintaş G, Aydoğan S, Yurteri G, ve ark. Obstruktif uyku apne sendromu ile yaş, cinsiyet ve sigara ilişkisi. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2009, 49: 171-176.
84. Selekler HM, Şengün E, Altun N. Episodik ve kronik migrenlilerde uyku kalitesi ve depresyon. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2010, 47: 196-200.
85. Çölbay M, Şeref Y, Fidan F, Acartürk G, Karaman Ö, Ünlü M. emodiyaliz hastalarının pittsburg uyku kalite indeksi ile değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007, 55: 167-173.
86. Vardar SA, Öztürk L, Vardar E, Kurt C. Ergen sporcu kızlarda egzersiz yoğunluğu ve öznel uyku kalitesi ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005, 6: 154-162.
87. Çalıyurt O, Edis EÇ, Altıay G. Akut tam uyku yoksunluğunun enerji metabolizması üzerine etkileri. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2011, 48: 17-21.
88. Yetkin S, Aydın H, Özgen F, Sütcigil L, Bozkurt A. Şizofreni hastalarında uyku yapısı. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2011, 22: 1-9.
89. Küçer N. The relationship between daily caffeine consumption and with drawal symptoms. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2010, 40: 105-108.
90. Şahin H, Özol D, Yıldırım Z, Bozkurt B, Yiğitoğlu MR. Obezite parametrelerinin obstruktif uyku apnesi üzerine etkisi. *Yeni Tıp Dergisi* 2011, 28: 142-145.
91. Yılmaz E, Kutlu AK, Çeçen D. Cerrahi kliniklerde yatan hastaların uyku durumlarını etkileyen faktörler. *Yeni Tıp Dergisi* 2008, 25: 149-156.
92. Association of Sleep 1 Disorders Centers: Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders. Prepared by the Sleep Disorders Classification Committee, Roffwarg HP. *Sleep* 1979;2:1-137.

93. American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Classification of Sleep Disorders 697 Manual, 2nd ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
94. Sateia MJ, International Classification of Sleep Disorders-Third Edition, Highlights and Modifications. Chest 2014; 146(5):1387-1394.
95. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. Westchester, Illinois: AASM ed, 2005, 27.
96. Sudhansu Chokroverty Sleep and its disorders Bradley, Daroff, Fenichel, Jankovich, Neurology in Clinical Practice, Fifth Edition, Volume 2, Chapter 72. 2008.
97. Morin CM, Benca RM, Nature and treatment of insomnia, in Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations and Clinical Aspects, 3rd ed. edited by S. Chokroverty, Elsevier/Butterworth, Philadelphia, 2008.
98. Thorpy MJ, Classification of sleep disorders. Neurotherapeutics. 2012;9(4):687-701.
99. Ohayon MM, Caulet M, Guilleminault C. How a general population perceives its sleep and how this relates to the complaint of insomnia. Sleep 1997; 20 (9):715-23.
100. Stepanski E, Causes of insomnia. Sleep: Comprehensive Handbook. Lee- Chiong, T. (Ed), John Wiley and Sons, Inc. 2006
101. American Psychiatric Association Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders. 5th Ed. Washington, Dc: American Psychiatric Association 2013
102. Kahrman M, Clinical update on epidemiology, pathogenesis, and nonpharmacological treatment of insomnia. Türk Nöroloji Derg 2001;12(2):87-97.
103. Aslan S, Uykusuzluk Tanı ve Tedavi Klavuzu. HYB Yayıncılık; 2011.
104. Harvey R, Colten and Bruce M. Altevogt. AASM Insomnia Guidelines. Committee on Sleep Medicine and Research Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem. National Academies Press. USA 2006.

105. Ohayon MM, Prevalence of DSM-IV Diagnostic Criteria of İnsomnia; Distinguishing between İnsomnia Related to Mental Disorders From Sleep Disorders. *J Psychiatr Res* 1997; 31: 333-346.
106. Zee PC, Manthena P, The brain's master circadian clock: Implications and opportunities for therapy of sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews* 2007; 11, 59-70.
107. Ruggiero JS, Correlates of fatigue in critical care nurses. *Research in Nursing & Health* 2003; 26: 434-444.
108. Özbayer C, Değirmenci İ, Sirkadiyen saat, hücre döngüsü ve kanser, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye 2011;38 (4): 514-518.
109. Gooley JJ, Saper CB, Anatomy of the mammalian circadian system. In *Principles and Practice of Sleep Medicine*. (Eds MH Kryger, T Roth, WC Dement) Philadelphia: Elsevier Saunders 2005: 335-350.
110. Szymusiak R, McGinty D, Hypothalamic regulation of sleep and arousal. *Ann N Y Acad Sci*, 2008; 1129:275-286.
111. Zhu L, Zee PC, Circadian rhythm sleep disorders. *Neurol Clin* 2012; 30:1167-1191.
112. Sack RL, Hughes RJ, Edgar DM, Lewy AJ, Sleep promoting effects of melatonin: at what dose, in whom, under what conditions, and by what mechanisms? *Sleep* 1997; 20:908-915.
113. Lewy AJ, Ahmed S, Jackson JM, Sack RL, Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int* 1992; 9:380-392.
114. Sevim S, Sirkadyen Ritim Bozuklukları. In *Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları* (Eds H Kaynak, S Ardıç): 325-332. İstanbul, Nobel Matbaacılık 2011.
115. Hastings M, O'Neill JS, Maywood ES. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *J Endocrinol* 2007; 195(2):187-98.
116. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005; 9:11-24.
117. Lerner AB, Hormones and skin color. *Sci Am* 1961; 205:98-108.
118. Çam A, Erdoğan MF, Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2003; 56:103-112.

119. Mollaoğlu H, Özgüner MF. Yaşlanma sürecinde melatoninin rolü. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 12:52-56.
120. Webb SM, Domingo MP. Role of melatonin in health and disease. Clin Endocrinol 1995; 42:221-234.
121. Maksimovich AA. Structure and function of the pineal gland in the vertebrates, Zh Evol Biokhim Fiziol 2002; 38:3-13.
122. Cardinali DP, Pévet P. Basic aspects of melatonin action. Sleep Med Rev 1998; 2:175-190.
123. Rahman MK, Nagatsu T, Sakurai T, Hori S, Abe M, Matsuda M. Effect of pyridoxal phosphate deficiency on aromatic L-amino acid decarboxylase activity with L-DOPA and L-5-hydroxytryptophan as substrates in rats. Jpn J Pharmacol 1982; 32:803-811.
124. Bouchard S, Bousquet C, Roberge AG. Characteristics of dihydroxyphenylalanine/5-hydroxytryptophan decarboxylase activity in brain and liver of cat. Journal of Neurochem 1981; 37:781-787.
125. Gomes P, Soares-da-Silva P. L-DOPA transport properties in an immortalised cell line of rat capillary cerebral endothelial cells, RBE 4. Brain Res 1999; 829:143-150.
126. Bouchard S, Roberge AG, Biochemical properties and kinetic parameters of dihydroxyphenylalanine--5-hydroxytryptophan decarboxylase in brain, liver, and adrenals of cat. Can. J. Biochem 1979; 57:1014-1018.
127. Amamoto T, Sarai K, On the tryptophan-serotonin metabolism in manic-depressive disorders: changes in plasma 5-HT and 5-HIAA levels and urinary 5-HIAA excretion following oral loading of L-5HTP in patients with depression. Hiroshima J Med Sci 1976; 25:135-140.
128. Bountin JA, Aedinot V, Ferry G, Delagrance P. Molecular tools to study melatonin pathways and actions. Trends Pharmacol Sci 2005; 26:412-419.
129. Özgüner F, Özcankaya R, Delibaş N, Koyu A, Çalışkan S, Melatonin ve klinik önemi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1995; 2:1-6.
130. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. Front Neuroendocrinol 2004; 25:177-195.
131. Touitou Y. Human aging and melatonin: clinical relevance. Exp Gerontol 2001; 36:1083-1100.

132. Arendt J. Melatonin, circadian rhythms and sleep. *New Engl J Med* 2000; 343:1114- 1116.
133. Rohr UD, Herold J. Melatonin deficiencies in women. *Maturitas* 2002; 41:S85-S104.
134. Smits MG, Nagtegaal EE, van der Heijden J, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2001; 16:86-92.
135. Bendz LM, Scates AC. Melatonin treatment for insomnia in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother* 2010; 44:185-191.
136. Baskett JJ, Wood PC, Broad JB, Duncan JR, English J, Arendt J. Melatonin in older people with age-related sleep maintenance problems: a comparison with age matched normal sleepers. *Sleep* 2001; 24:418-424.
137. Scheer F, Czeisler CA. Melatonin, sleep, and circadian rhythms. *Sleep Med Rev* 2005; 9:5-9.
138. Russel R. Melatonin: clinical relevance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17:273-285.
139. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for preventing and treating jet lag. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1:CD001520.
140. Guerrero JM, Garcia-Maurino S, Pozo D. Mechanisms involved in the immunomodulatory effects of melatonin on the human immune system. In *The pineal gland and cancer* (Eds C Bartsch, H Bartsch, D Blask): Heidelberg, Springer-Verlag 2001: 408-416.
141. Balsalobre A. Clock genes in mammalian peripheral tissues. *Cell Tissue Res* 2002; 309:193-199.
142. Lamont EW, James FO, Boivin DB, Cermakian N, From circadian clock gene expression to pathologies. *Sleep Med* 2007;8(6):547-56.
143. Sehgal A. *Molecular biology of circadian rhythms*. John Wiley & Sons, Inc. New Jersey 93-138, 2004.
144. Hua H, Wang Y, Wan C, et al, Circadian gene mPer2 overexpression induces cancer cell apoptosis. *Cancer Sci* 2006; 97 (7): 589-596,
145. Goodspeed MC, Lee CC, Tumor suppression and circadian function. *J Biol Rhythm*. 2007; 22; 291.

146. Chen ST, Choo KB, Hou MF, Deregulated expression of the PER1, PER2 and PER3 genes in breast cancers. *Carcinogenesis* 2005; 26 (7): 1241-1246,
147. Ko CH, Takahashi JS, Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet* 2006; 15 (2): 271-277,
148. Winter SL, Bosnoyan-Collins L, Pinnaduwege D, Andrulis IL, Expression of the circadian clock genes *PER1* and *PER2* in sporadic and familial breast tumors. *Neoplasia* 2007; 9: 797-800,
149. Wood PA, Yang X, Hrushesky WJ, Clock genes and cancer. *Integr Cancer Ther* 2009; 8 (4): 303-308,
150. Ishida N, Circadian clock, cancer and lipid metabolism. *Neurosci Res* 2007;57(4):483-90.
151. Gre´chez-Cassiau A, Rayet B, Guillaumond F, Teboul M, Delaunay F. The Circadian Clock Component BMAL1 Is a Critical Regulator of p21WAF1/CIP1 Expression and Hepatocyte Proliferation *J Biol Chem* 2008; 283(8):4535–42.
152. Geyfman M, Andersen B. Clock genes, hair growth and aging. *Aging* 2010; 2 (3):122-8.
153. Akerstedt T, Shift work and disturbed sleep / sakefulness. *Occupational Medicine* 2003; 53: 89-94.
154. Fischer FM, Bruni A de C, Berwerth A, et al. Do weekly and Fast-Rotating shiftwork schedules diffirentially affect duration and quality of sleep. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 69; 354-360.
155. Bonnet MH, Arand DL. We are chronicaly sleep deprived. *Sleep* 1995;18:908-11.
156. WEB 4. Çolak G. Atipik çalışma saatleri ve zorlukları 2011. <http://www.sdplatform.com/Dergi/338/Atipik-calisma-saatleri-ve-zorluklari.aspx> (E.T. 18.09.2018)
157. Wilson J, The Impacts of shift patterns on healthcare professÇonals. *Journal of Nursing Management* 2002;10(1):211-9.
158. DeMoss C, Mcgrail M, Haus E, Crain L, Asche S. Health and performance factors in health care shift workers. *Journal Of Occupational Enviromental Medicine.* 2004; 46(12):1278-81.
159. Rogers A, Hwang W, Scott L, Aiken L, Dinges D. The working hours of hospital staff nurses and patient safety. *Health Affairs* 2004; 23(4):202.

160. Ruggiero J, Pezzino J. Nurses perceptions of the advantages and disadvantages of their shift and work shedules 2006;36(10):450-3.
161. Smith L, Tangawa T, Takahashi M, et al. Shiftwork locus of control, situational and behavioural effects on sleepines and fatigue in shiftworkers. *Industrial Health* 2005; 43:151-70.
162. Leathert S, Health effects of internal rotation of shifts. *Nursing Standard* 2000; 14(47)34-36.
163. Takahashi M, Tanagawa T, Tachibana N, et al. Modifying effects of perceived adaptation to shift work on health. Wellbeing and Allertness on the Job among Nuclear Power Plant Operators. *Industrial Health* 2005;43:171-8.
164. Akyol GT, Çalışma yaşamında vardiya çalışması ve uyku ile ilgili özelliklerin değerlendirilmesi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. Zonguldak. 2010.
165. Assis MA, Kupek E, Nohas MV, Bellisle F, Food intake and circadian rhythms shiftworkers with a high workload. *Appetite* 2002;40(2):175-83.
166. Newey CA, Psych M, Hood MB. Determinants of shiftwork adjustment for nursing staff; the critical experience of partners. *Journal of Professional Nursing* 2004;20(3):187-95.
167. Bilazer FN, Konca GE, Uğur S, ve ark. 7 gün-24 saat/ hasta başında Türkiye'de hemşirelerin çalışma koşulları. *Türk Hemşireler Derneği*. Ankara. 2008.
168. WEB_5. (2018) Bio-Rad. <http://www.bio-rad.com/en-tr/applications-technologies/what-real-time-pcr-qpcr?ID=LUSO4W8UU> (28.11.2018).
169. WEB_6. (2018) Bio-Rad. <http://www.bio-rad.com/en-tr/applications-technologies/what-real-time-pcr-qpcr?ID=LUSO4W8UU> (28.11.2018).
170. Livak KJ, Schmittgen TD, Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method, *Methods* 2001. 25(4):p. 402-8.
171. Mukaka MM, A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. *Malawi Medical Journal: The Journal of Medical Association of Malawi* 2012. 24(3): p. 69-71.)
172. Garbarino S, De Carli F, Nobili L, et al. Sleepiness and sleep disorders in shift workers: a study on a group of italian police officers. *Sleep* 2002;25:648-53.

173. Canani SF, John AB, Raymundi MG, Schönwald S, Menna Barreto SS. The evaluation of excessive daytime sleepiness in taxi drivers. *Tuberk Toraks* 2003;51:385-9.
174. Lindberg E, Carter N, Gislason T, Janson C. Role of snoring and daytime sleepiness in occupational accidents. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2031-5.
175. Monk TH. Shift work: Basic principles. (Ed: Kryger MH, Roth T, Dement WC). *Principles and practice of sleep medicine*. W.B. Saunders. Philadelphia 2000;673-79.
176. Sharifian A, Firoozeh M, Pouryaghoub G, et al. Restless Legs Syndrome in shift workers: A cross sectional study on male assembly workers. *J Circadian Rhythms* 2009 Sep;14;7:12.
177. Zhang L, Hirano A, Hsu P.K, et al. A *PERIOD3* variant causes a circadian phenotype and is associated with a seasonal mood trait. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2016: 113, E1536-44.
178. Conn VS, Depressive Symptom Outcomes Of Physical Activity Interventions: Meta-Analysis Findings. *Ann Behav Med* 2010: 39(2):128–138.
179. Lindsay MB, Gregory M, Brown James L. Kennedy, Circadian genes in major depressive disorder, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 10.1080/15622975.2018.1500028, (1-11), (2018)
180. Jia J, Liu D, Sudic H, et al, Depression-associated *ARNTL* and *PER2* genetic variants in psychotic disorders, *Chronobiology International* 2015: 32, 4, 579.
181. Yang S, Van Dongen HP, Wang K, Berrettini W, Bućan M. Assessment of circadian function in fibroblasts of patients with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 143-55.
182. Otowa T, Yoshida E, Sugaya N, et al. Genomewide association study of panic disorder in the Japanese population. *J. Hum. Genet* 2009: 54, 122–126.
183. Cao Q, Gery S, Dashti A, et al. A role for the clock gene *PER1* in prostate cancer. *Cancer Res* 69: 7619-7625, 2009.

EKLER

ETİK KURUL KARARI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KAEK-30)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Insomnia tanılı bireylerde ve gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinde period ailesi genlerinden PER, PER2 ve PER3 genlerinin ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU						
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BELGE ADI	Açıklama				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	ILAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No :	2018/71	Tarih :	09.02.2018	Funda HANCI ZEMECİ Etik Kurul Sekreteri	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Sami Aydoğan

Unvanı / Adı Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti		Araştırma ile İlişki		Katılım (*)		İmza
Prof. Dr. Sami AYDOĞAN	Fizyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E	x	K		E	H	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Ahmet ÖZTÜRK	Halk Sağlığı	E.Ü. Tıp Fak.	E	x	K		E	H	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Kemal DENİZ	Patoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E	x	K		E	H	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Aydın ÜNAL	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E	x	K		E	H	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Güven KAHRIMAN	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E	x	K		E	H	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Kemal ÖZYURT	Dermatoloji	Kayseri Eğitim Hast.	E	x	K		E	H	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Emin Murat CANGER	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	E.Ü. Diş Hek. Fak.	E	x	K		E	H	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Cihangir BİÇER	Anest. ve Rean.	E.Ü. Tıp Fak.	E	x	K		E	H	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Fatih KARDAŞ	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E	x	K		E	H	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Serpil TAHERİ	Tıbbi Biyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E		K	x	E	H	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Zafer SEZER	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E	x	K		E	H	<i>[Signature]</i>
Yard. Doç. Dr. Gökmen ZARARSIZ	Biyostatistik	E.Ü. Tıp Fak.	E	x	K		E	H	<i>[Signature]</i>
Av. Serhat ÜSTÜNEL	Avukat	Hukuk Müşaviri	E	x	K		E	H	<i>[Signature]</i>
Ecz. Şükran TERZİ	Eczacı	Serbest Eczacı	E		K	x	E	H	<i>[Signature]</i>
Sevta Koçer	Sivil Üye	Serbest	E		K	x	E	H	<i>[Signature]</i>

* Toplantıda Bulunma

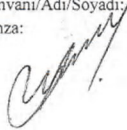
Etik Kurul Başkanının
 Ünvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sami AYDOĞAN
 İmza: *[Signature]*

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KA EK-80)

AR-ŞTIRMANIN AÇIK ADI		İnsomnia tanılı bireylerde ve gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinde period ailesi genlerinden PER, PER2 ve PER3 genlerinin ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ERCIYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
	AÇIK ADRES	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı/Melikgazi/KAYSERİ		
	TELEFON	0 352 437 49 10 - 11		
	FAKS	0 352 437 52 85		
	E-POSTA	sukriye@erciyes.edu.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI / ADI / SOYADI	Prof.Dr.Munis Dündar		
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Genetik		
	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Erciyes Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ ADI SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMCİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>		
Diğer ise belirtiniz	Yüksek Lisans Tezi			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOKMERKEZ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sami AYDOĞAN
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır

10010010010



Funda BAŞIZMECİ
Etik Kurul Sekreteri

BİLGİLENDİRİLMİŞ İNSOMNİA TANILI GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)

BİLGİLENDİRME

“İnsomnia tanılı bireylerde ve gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinde *Period ailesi* genlerinden *PER1*, *PER2* ve *PER3* genlerinin ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması” isimli çalışmamız bir araştırma çalışmasıdır. Araştırmamızın amacı İnsomnia tanılı bireylerde ve gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinde, lokomotor aktivitelerinin sirkadiyen ritminde, metabolizma ve davranış üzerinde etkisi olan *PER1*, *PER2* ve *PER3* genlerinin ekspresyon düzeylerinin değerlendirilmesidir. Araştırmaya İnsomnia (uyuyamama) tanılı 20 gönüllü birey, gece vardiyasında çalışan sağlıklı 20 gönüllü sağlık personeli, sağlık personeli ve İnsomnia olmayan sağlıklı gönüllü bireylerden oluşan toplam 60 gönüllü dahil edilecektir. Siz **hasta** grubuna dahil edilmektesiniz. Araştırmaya katılmayı kabul eden gönüllülerden, klinik muayene sonrasında periferik kandan yaklaşık olarak 10 ml kan örneği alınacaktır. Elde edilen kan örneklerinden Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı’nda genetik analizler yapılacak ve veriler analiz edilerek bu hastalarda hedef gendeki genetik değişiklikler belirlenecektir. Araştırma size zarar verebilecek herhangi bir risk içermemekte, yapılacak olan testlerin insan sağlığına zararlı bir etkisi bulunmamaktadır. Araştırmaya katılım tamamen isteğe bağlı olmakla birlikte gönüllüler istediği zaman, bir cezaya ya da yaptırıma maruz kalmadan, hiçbir hakkını kaybetmeksizin, araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çıkabilir. Gönüllülerin kimliğini ortaya koyacak kayıtlar gizli tutulacak, araştırmanın sonuçlarının yayımlanması halinde bile gönüllünün kimliği gizli kalacaktır. Bu işlemlerin hiçbir aşamasında sizden ücret talep edilmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Çalışma boyunca size herhangi bir başka girişimsel işlem yapılmayacaktır. Ancak yeterli RNA (kanda bulunan ve araştırma hedefi olan genetik materyal) kalitesine ve miktarına ulaşılmadığı durumlarda sizden izniniz doğrultusunda tekrar kan vermeniz istenebilir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. Düşük ihtimalle de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski bulunmaktadır.

Genetik testlerin getirebileceği olası riskler: Genetik bilginin kullanılmasına bağlı olarak sosyal, ekonomik ve psikolojik sorunlar ortaya çıkabilir. Size ait genetik bilginin gizli kalması için alınan materyaller Erciyes Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda muhafaza edilecektir. Materyaller üzerinde kimliğinizi açığa çıkaracak herhangi bir bilgi yazılmayacaktır. Materyaller zerine nümerik kodlama yapılarak etiketlendirme yapılacaktır. Ancak yapılan testler sonucunda sizin veya ailenizin fertlerinden birisinin ilerde bu hastalıktan etkilenebileceği ortaya çıkabilir. Bu bilginin ortaya çıkması sizi ekonomik ve sosyal yönden olumsuz etkileyebileceği gibi hastalık durumu sizi psikolojik yönden de etkileyebilir. Araştırma sonucundaki bilgileri sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izniniz doğrultusunda olacaktır. Genetik testlerin bir diğer önemli riski de anne ya da babanın biyolojik kimliğinin saptanmasıdır. Bu durumlarda da gizlilik ilkesine bağlı kalınacaktır.

Belirtilen durumlar araştırmada yaşanabilecek potansiyel riskleri içermektedir. Bu risklerden etkilenmemeniz için çalışma süresince alınan materyalleriniz kilit altında ve bilgileriniz şifrelenmiş dosya ve bilgisayarlarda muhafaza edilecektir. Çalışma sonrasında sizden alınan materyal imha edilecektir.

Araştırma süresince 24 saat ulaşabileceğiniz hekim:

Öğretim Görevlisi Doktor Muhammet Ensar DOĞAN

Erciyes Üniversitesi Tıbbi Genetik AD

Telefon: 0 554 314 21 03

GÖNÜLLÜ OLURU

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana ve yakınıma, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen kişi tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli ve ya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu formun bir nüshası araştırmacı tarafından bana verilmiştir.

“Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum”.

**Gönüllünün
(Yakınımın)**

Gerekiyorsa Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin

Adı Soyadı:

Adı Soyadı:

İmzası:

İmzası:

Tarih:

Tarih:

Açıklamaları Yapan Kişinin

Gerekiyorsa Yasal Temsilcinin

Adı Soyadı:

Adı Soyadı:

İmzası:

İmzası:

Tarih:

Tarih:

BİLGİLENDİRİLMİŞ GECE VARDİYASINDA ÇALIŞAN SAĞLIK PERSONELLERİ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)

BİLGİLENDİRME

“İnsomnia hastalarında ve gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinde *Period ailesi* genlerinden olan *PER1*, *PER2* ve *PER3* genlerinin ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması” isimli çalışmamız bir araştırma çalışmasıdır. Araştırmamızın amacı İnsomnia hastalarında ve gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinde, lokomotor aktivitelerinin sirkadiyen ritminde, metabolizma ve davranış üzerinde etkisi olan *PER1*, *PER2* ve *PER3* genlerinin ekspresyon düzeylerinin değerlendirilmesidir. Araştırmaya İnsomnia (uyuyamama) tanılı 20 gönüllü birey, gece vardiyasında çalışan sağlıklı 20 gönüllü sağlık personeli, gece vardiyasında çalışmayan sağlık personeli ve İnsomnia olmayan sağlıklı gönüllü bireylerden oluşan toplam 60 gönüllü dahil edilecektir. Siz **gece vardiyasında çalışan sağlık personelleri** grubuna dahil edilmektesiniz. Araştırmaya katılmayı kabul eden gönüllülerden, klinik muayene sonrasında periferik kandan yaklaşık olarak 10 ml kan örneği alınacaktır. Elde edilen kan örneklerinden Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı’nda genetik analizler yapılacak ve veriler analiz edilerek bu hastalarda hedef gendeki genetik değişiklikler belirlenecektir. Araştırma size zarar verebilecek herhangi bir risk içermemekte, yapılacak olan testlerin insan sağlığına zararlı bir etkisi bulunmamaktadır. Araştırmaya katılım tamamen isteğe bağlı olmakla birlikte gönüllüler istediği zaman, bir cezaya ya da yaptırıma maruz kalmadan, hiçbir hakkını kaybetmeksizin, araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çıkabilir. Gönüllülerin kimliğini ortaya koyacak kayıtlar gizli tutulacak, araştırmanın sonuçlarının yayımlanması halinde bile gönüllünün kimliği gizli kalacaktır. Bu işlemlerin hiçbir aşamasında sizden ücret talep edilmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Çalışma boyunca size herhangi bir başka girişimsel işlem yapılmayacaktır. Ancak yeterli RNA (kanda bulunan ve araştırma hedefi olan genetik materyal) kalitesine ve miktarına ulaşamadığı durumlarda sizden izniniz doğrultusunda tekrar kan vermeniz istenebilir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: İğne batmasına bağı olarak az bir acı duyabilirsiniz. Düşük ihtimalle de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski bulunmaktadır.

Genetik testlerin getirebileceğı olası riskler: Genetik bilginin kullanılmasına bağı olarak sosyal, ekonomik ve psikolojik sorunlar ortaya çıkabilir. Size ait genetik bilginin gizli kalması için alınan materyaller Erciyes Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda muhafaza edilecektir. Materyaller üzerinde kimliğinizi açığa çıkaracak herhangi bir bilgi yazılmayacaktır. Materyaller üzerine nümerik kodlama yapılarak etiketlendirme yapılacaktır. Ancak yapılan testler sonucunda sizin veya ailenizin fertlerinden birisinin ilerde bu hastalıktan etkilenebileceğı ortaya çıkabilir. Bu bilginin ortaya çıkması sizi ekonomik ve sosyal yönden olumsuz etkileyebileceğı gibi hastalık durumu sizi psikolojik yönden de etkileyebilir. Araştırma sonucundaki bilgileri sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izniniz doğrultusunda olacaktır. Genetik testlerin bir diğere önemli riski de anne ya da babanın biyolojik kimliğinin saptanmasıdır. Bu durumlarda da gizlilik ilkesine bağı kalınacaktır.

Belirtilen durumlar araştırmada yaşanabilecek potansiyel riskleri içermektedir. Bu risklerden etkilenmemeniz için çalışma süresince alınan materyalleriniz kilit altında ve bilgileriniz şifrelenmiş dosya ve bilgisayarlarda muhafaza edilecektir. Çalışma sonrasında sizden alınan materyal imha edilecektir.

Araştırma süresince 24 saat ulaşabileceğiniz hekim:

Öğretim Görevlisi Doktor Muhammet Ensar DOĞAN

Erciyes Üniversitesi Tıbbi Genetik AD

Telefon: 0 554 314 21 03

GÖNÜLLÜ OLURU

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana ve yakınıma, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen kişi tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli ve ya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu formun bir nüshası araştırmacı tarafından bana verilmiştir.

“Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum”.

**Gönüllünün
(Yakınının)**

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin

Adı Soyadı:

Adı Soyadı:

İmzası:

İmzası:

Tarih:

Tarih:

Açıklamaları Yapan Kişinin

Gerekliyse Yasal Temsilcinin

Adı Soyadı:

Adı Soyadı:

İmzası:

İmzası:

Tarih:

Tarih:

BİLGİLENDİRİLMİŞ SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)

BİLGİLENDİRME

“İnsomnia tanılı bireylerde ve gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinde *PERIOD ailesi* genlerinden *PER1*, *PER2* ve *PER3* genlerinin ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması” isimli çalışmamız bir araştırma çalışmasıdır. Araştırmamızın amacı İnsomnia hastalarında ve gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinde, lokomotor aktivitelerinin sirkadiyen ritminde, metabolizma ve davranış üzerinde etkisi olan *PER1*, *PER2* ve *PER3* genlerinin ekspresyon düzeylerinin değerlendirilmesidir. Araştırmaya İnsomnia (uyuyamama) tanılı 20 gönüllü birey, gece vardiyasında çalışan 20 gönüllü sağlık personeli, sağlık personeli ve İnsomnia olmayan sağlıklı gönüllü bireylerden oluşan toplam 60 gönüllü dahil edilecektir. Siz **sağlıklı kontrol** grubuna dahil edilmektesiniz. Araştırmaya katılmayı kabul eden gönüllülerden, klinik muayene sonrasında periferik kandan yaklaşık olarak 10 ml kan örneği alınacaktır. Elde edilen kan örneklerinden Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı’nda genetik analizler yapılacak ve veriler analiz edilerek bu hastalarda hedef gendeki genetik değişiklikler belirlenecektir. Araştırma size zarar verebilecek herhangi bir risk içermemekte, yapılacak olan testlerin insan sağlığına zararlı bir etkisi bulunmamaktadır. Araştırmaya katılım tamamen isteğe bağlı olmakla birlikte gönüllüler istediği zaman, bir cezaya ya da yaptırıma maruz kalmadan, hiçbir hakkını kaybetmeksizin, araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çıkabilir. Gönüllülerin kimliğini ortaya koyacak kayıtlar gizli tutulacak, araştırmanın sonuçlarının yayımlanması halinde bile gönüllünün kimliği gizli kalacaktır. Bu işlemlerin hiçbir aşamasında sizden ücret talep edilmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Çalışma boyunca size herhangi bir başka girişimsel işlem yapılmayacaktır. Ancak yeterli RNA (kanda bulunan ve araştırma hedefi olan genetik materyal) kalitesine ve miktarına ulaşılmadığı durumlarda sizden izniniz doğrultusunda tekrar kan vermeniz istenebilir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. Düşük ihtimalle de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski bulunmaktadır.

Genetik testlerin getirebileceği olası riskler: Genetik bilginin kullanılmasına bağı olarak sosyal, ekonomik ve psikolojik sorunlar ortaya çıkabilir. Size ait genetik bilginin gizli kalması için alınan materyaller Erciyes Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda muhafaza edilecektir. Materyaller üzerinde kimliğinizi açığa çıkaracak herhangi bir bilgi yazılmayacaktır. Materyaller üzerine nümerik kodlama yapılarak etiketlendirme yapılacaktır. Ancak yapılan testler sonucunda sizin veya ailenizin fertlerinden birisinin ilerde bu hastalıktan etkilenebileceği ortaya çıkabilir. Bu bilginin ortaya çıkması sizi ekonomik ve sosyal yönden olumsuz etkileyebileceği gibi hastalık durumu sizi psikolojik yönden de etkileyebilir. Araştırma sonucundaki bilgileri sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izniniz doğrultusunda olacaktır. Genetik testlerin bir diğer önemli riski de anne ya da babanın biyolojik kimliğinin saptanmasıdır. Bu durumlarda da gizlilik ilkesine bağı kalınacaktır.

Belirtilen durumlar araştırmada yaşanabilecek potansiyel riskleri içermektedir. Bu risklerden etkilenmemeniz için çalışma süresince alınan materyalleriniz kilit altında ve bilgileriniz şifrelenmiş dosya ve bilgisayarlarda muhafaza edilecektir. Çalışma sonrasında sizden alınan materyal imha edilecektir.

Araştırma süresince 24 saat ulaşabileceğiniz hekim:

Öğretim Görevlisi Doktor Muhammet Ensar DOĞAN

Erciyes Üniversitesi Tıbbi Genetik AD

Telefon: 0 554 314 21 03

GÖNÜLLÜ OLURU

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana ve yakınıma, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen kişi tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli ve ya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilirim ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu formun bir nüshası araştırmacı tarafından bana verilmiştir.

“Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum”.

**Gönüllünün
(Yakınının)**

Gerekiyorsa Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin

Adı Soyadı:

Adı Soyadı:

İmzası:

İmzası:

Tarih:

Tarih:

Açıklamaları Yapan Kişinin

Gerekiyorsa Yasal Temsilcinin

Adı Soyadı:

Adı Soyadı:

İmzası:

İmzası:

Tarih:

Tarih:

PER1 Geni Ekspresyon Değerleri

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Significant?	Summary	Adjusted P Value
Kontrol /K vs. Kontrol /E	0,3063	-0,878 to 1,491	No	ns	0,9740
Kontrol /K vs. GV /K	1,56	0,4294 to 2,691	Yes	**	0,0017
Kontrol /K vs. GV /E	1,293	0,1291 to 2,458	Yes	*	0,0206
Kontrol /K vs. I /K	1,493	0,1957 to 2,79	Yes	*	0,0147
Kontrol /K vs. I /E	1,489	0,3046 to 2,673	Yes	**	0,0056
Kontrol /E vs. GV /K	1,254	0,1231 to 2,385	Yes	*	0,0210
Kontrol /E vs. GV /E	0,9872	-0,1772 to 2,152	No	ns	0,1437
Kontrol /E vs. I /K	1,187	-0,1106 to 2,484	No	ns	0,0925
Kontrol /E vs. I /E	1,183	-0,001645 to 2,367	No	ns	0,0505
GV /K vs. GV /E	-0,2667	-1,377 to 0,8432	No	ns	0,9812
GV /K vs. I /K	-0,0672	-1,316 to 1,181	No	ns	>0,9999
GV /K vs. I /E	-0,07129	-1,202 to 1,059	No	ns	>0,9999
GV /E vs. I /K	0,1995	-1,08 to 1,479	No	ns	0,9974
GV /E vs. I /E	0,1954	-0,9689 to 1,36	No	ns	0,9964
I /K vs. I /E	-0,004096	-1,301 to 1,293	No	ns	>0,9999

PER2 Geni Ekspresyon Değerleri

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Significant?	Summary	Adjusted P Value
Kontrol /K vs. Kontrol /E	0,1091	-0,9776 to 1,196	No	ns	0,9997
Kontrol /K vs. GV /K	1,15	0,1681 to 2,131	Yes	*	0,0124
Kontrol /K vs. GV /E	1,129	0,1207 to 2,137	Yes	*	0,0192
Kontrol /K vs. I /K	0,9078	-0,2069 to 2,023	No	ns	0,1757
Kontrol /K vs. I /E	0,7997	-0,2245 to 1,824	No	ns	0,2134
Kontrol /E vs. GV /K	1,041	0,03313 to 2,048	Yes	*	0,0389
Kontrol /E vs. GV /E	1,02	-0,01354 to 2,053	No	ns	0,0552
Kontrol /E vs. I /K	0,7987	-0,3388 to 1,936	No	ns	0,3223
Kontrol /E vs. I /E	0,6906	-0,3584 to 1,74	No	ns	0,3945
GV /K vs. GV /E	-0,02063	-0,9429 to 0,9016	No	ns	>0,9999
GV /K vs. I /K	-0,2419	-1,279 to 0,7957	No	ns	0,9834
GV /K vs. I /E	-0,35	-1,29 to 0,5896	No	ns	0,8838
GV /E vs. I /K	-0,2212	-1,284 to 0,8416	No	ns	0,9901
GV /E vs. I /E	-0,3294	-1,297 to 0,6381	No	ns	0,9177
I /K vs. I /E	-0,1081	-1,186 to 0,9698	No	ns	0,9997

PER3 Geni Ekspresyon Değerleri

Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff,	95,00% CI of diff,	Significant	Summary	Adjusted P Value
Kontrol /K vs. Kontrol /E	-0,002067	-0,3358 to 0,3317	No	ns	>0,9999
Kontrol /K vs. GV /K	0,1475	-0,1706 to 0,4657	No	ns	0,7534
Kontrol /K vs. GV /E	0,1064	-0,2273 to 0,4402	No	ns	0,9371
Kontrol /K vs. I /K	0,06726	-0,2994 to 0,4339	No	ns	0,9945
Kontrol /K vs. I /E	-0,0103	-0,3441 to 0,3235	No	ns	>0,9999
Kontrol /E vs. GV /K	0,1496	-0,1746 to 0,4738	No	ns	0,7571
Kontrol /E vs. GV /E	0,1085	-0,231 to 0,448	No	ns	0,9365
Kontrol /E vs. I /K	0,06933	-0,3026 to 0,4412	No	ns	0,9941
Kontrol /E vs. I /E	-0,008236	-0,3477 to 0,3312	No	ns	>0,9999
GV /K vs. GV /E	-0,04111	-0,3653 to 0,2831	No	ns	0,9991
GV /K vs. I /K	-0,08028	-0,4382 to 0,2777	No	ns	0,9862
GV /K vs. I /E	-0,1578	-0,482 to 0,1663	No	ns	0,7132
GV /E vs. I /K	-0,03917	-0,4111 to 0,3327	No	ns	0,9996
GV /E vs. I /E	-0,1167	-0,4562 to 0,2227	No	ns	0,9150
I /K vs. I /E	-0,07756	-0,4494 to 0,2943	No	ns	0,9901

İnsomnia tanılı bireylerde ve gece vardiyasında çalışan sağlık personellerinde PERIOD ailesi genlerinden PER1, PER2 ve PER3 genlerinin ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması

ORIGINALITY REPORT

19%

SIMILARITY INDEX

17%

INTERNET SOURCES

10%

PUBLICATIONS

%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

www.cappsy.org

Internet Source

2%

2

4181.indexcopernicus.com

Internet Source

2%

3

www.readperiodicals.com

Internet Source

2%

4

docplayer.biz.tr

Internet Source

1%

5

acikerisim.selcuk.edu.tr:8080

Internet Source

1%

6

tez.yok.gov.tr

Internet Source

1%

7

www.aek.med.ege.edu.tr

Internet Source

1%

8

dergipark.ulakbim.gov.tr

Internet Source

1%

9

OZCELIK, Fatih, Murat ERDEM, Abdullah BOLU, and Murat GLSN. "An Overview On

1%

ÖZ GEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı-Soyadı: Rabia EMEKLİ

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 25 Haziran 1990, AKSARAY

Medeni Durumu: Bekar

Telefon: 0 555 002 02 56

E-mail: rabiaemekli_1990@hotmail.com

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet
Lisans	ERÜ Mühendislik Fakültesi	2013
Lise	Cemal Şaşmaz Anadolu Lisesi, Ankara	2007

İŞ DENEYİMLERİ

2013-2014	Acıktım Yemek Şirketleri, Sorumlu Yönetici
2015-2017	Rüzgar OSGB, İş Güvenliği Uzmanı

YABANCI DİL

İngilizce