T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ

BİTİRME TEZİ

SİRKADİYEN RİTİM VE TAKVİYE ZAMANLAMASININ BİYOKİMYASAL TEMELİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

SALİH AKŞEKER
0701210136

DR. ÖĞR. ÜYESİ GÖZDE HASBAL ÇELİKOK

[HAZİRAN, 2026]

İSTANBUL

ÖNSÖZ

Tez çalışmam süresince sabırla bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin planlanması ve yürütülmesinde bana son derece yardımcı olan değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Gözde HASBAL ÇELİKOK'a

Eğitim dönemim boyunca her zaman bana destek olan, bilgi ve deneyimlerini hoşgörüyle paylaşan tüm hocalarıma,

Her zaman olduğu gibi tez sürecinde de yanımda olan arkadaşlarıma,

Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, hayatım boyunca yanımda olan ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ v
ÖZET viii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ 1
2. GENEL KISIMLAR 3
2.1. Sirkadiyen Ritmin Biyokimyasal Temelleri 3
2.1.1. Moleküler Saat Mekanizması 3
2.1.2. Suprakiyazmatik Çekirdek ve Merkezi Saat 5
2.1.3. Periferik Saatler 7
2.2. Sirkadiyen Ritim ve Metabolizma İlişkisi 10
2.2.1. Hormon Salgılanmasının Sirkadiyen Düzeni 10
2.2.2. Besin Metabolizmasının Sirkadiyen Kontrolü 12
2.2.3. Hücresel Sinyal Yollarının Sirkadiyen Düzeni 14
2.3. Takviyelerin Biyoyararlanımı ve Farmakokinetik 15
2.3.1. Emilim 16
2.3.2. Dağılım 16
2.3.3. Metabolizma 16
2.3.4. Atılım 17
2.4. Takviyeler 17
2.4.1. Yağda Çözünen Vitaminler 18
2.4.1.1. A Vitamini 18
2.4.1.2. D Vitamini 20
2.4.1.3. E Vitamini 22
2.4.1.4. K Vitamini 24
2.4.2. Suda Çözünen Vitaminler 25
2.4.2.1. B6 Vitamini 25
2.4.2.2. B12 Vitamini 27
2.4.2.3. C Vitamini 28
2.4.3. Mineraller 30

2.4.3.1. Magnezyum……30
2.4.3.2. Demir……32
2.4.3.3. Çinko ……34
2.4.3.4. Kalsiyum ……37
2.4.4. Fitokimyasallar ve Diğer Biyoaktif Bileşikler ……38
2.4.4.1. Resveratrol ……38
2.4.4.2. Kurkumin ……40
2.4.4.3. Melatonin ……41
2.4.4.4. Koenzim Q10 ……43
TARTIŞMA VE SONUÇ ……46
KAYNAKLAR ……48
ÖZGEÇMİŞ ……68

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH	Adrenocorticotropic Hormone (Adrenokortikotropik Hormon)
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination (Emilim, Dağılım, Metabolizma, Atılım)
AMPK	AMP-Activated Protein Kinase (AMP ile Aktive Olan Protein Kinaz)
ATRA	All-Trans Retinoic Acid (Tüm-Trans Retinoik Asit)
AVP	Arginine Vasopressin (Arjinin Vazopressin)
BAT	Brown Adipose Tissue (Kahverengi Adipoz Doku)
BMAL1	Brain and Muscle ARNT-Like 1 (Beyin ve Kas ARNT-Benzeri Protein 1)
CaMKIIδ	Calcium/calmodulin-dependent Protein Kinase II Delta (Kalsiyum/kalmodulin Bağımlı Protein Kinaz II delta)
CLOCK	Circadian Locomotor Output Cycles Kaput (Sirkadiyen Lokomotor Çıktı Döngüleri Proteini)
CoQ10	Koenzim Q10
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone (Kortikotropin Salgılatıcı Hormon)
CRY	Cryptochrome (Kriptokrom Proteini)
CTX	C-terminal Telopeptide (Kemik Döngüsü Biyobelirteci)
CYP450	Cytochrome P450 (Sitokrom P450)
DIO2	Type 2 Deiodinase (Tip 2 Deiyodinaz)
ETC	Electron Transport System (Elektron Taşıma Sistemi)
FFA	Free Fatty Acids (Serbest Yağ Asitleri)
FT3	Free Triiodothyronine (Serbest Triiyodotironin)
GABA	Gama-aminobutyric acid (Gama-aminobütirik asit)
GH	Growth Hormone (Büyüme Hormonu)
GI	Gastrointestinal (Gastrointestinal sistem)
GLUT2	Glucose Transporter Type 2 (Glukoz Taşıyıcı Tip 2)
GLUT4	Glucose Transporter Type 4 (Glukoz Taşıyıcı Tip 4)
HPA	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal)
IML	Intermediolateral Cell Column (İntermediolateral Çekirdek)
JNK/c-Jun	c-Jun N-terminal Kinase
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin (Rapamisin'in Mekanik Hedefi)

NAD+	Nicotinamide Adenine Dinucleotide (Nikotinamid Adenin Dinükleotid)
NAMPT	Nicotinamide Phosphoribosyltransferase (Nikotinamid Fosforiboziltransferaz)
NMDA	N-methyl-D-aspartic Acid (N-metil-D-aspartik Asit)
NPAS2	Neuronal PAS Domain Protein 2 (Nöronal PAS Alan Proteini 2)
OXPHOS	Oxidative Phosphorylation (Oksidatif Fosforilasyon)
PACAP	Pituitary Adenylate Cyclase-Activing Polypeptide (Hipofiz Adenilat Siklaz Aktive Edici Peptit
PER	Period (Period Proteini)
PML	Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (Progresif Multifokal Lökoensefalopati)
PP2A	Protein Phosphatase 2A (Protein Fosfataz 2A)
PVN	Paraventricular Nucleus (Paraventriküler Çekirdek)
RAR	Retinoic Acid Receptor (Retinoik Asit Reseptörü)
RARE	Retinoic Acid Response Element (Retinoik Asit Yanıt Elemanı)
RHT	Retinohypothalamic Tract (Retinohipotalamik Yol)
ROS	Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)
RXR	Retinoid X Receptor (Retinoid X Reseptörü)
SAH	S-Adenosylhomocysteine (S-Adenozil Homosistein)
SAM	S-Adenosylmethionine (S-Adenozil Metiyonin)
SCG	Superior Cervical Ganglion (Superior Servikal Ganglion)
SCN	Suprachiasmatic Nucleus (Suprakiyazmatik Çekirdek)
SIRT1	Sirtuin 1
SWS	Slow-Wave Sleep (Yavaş Dalga Uykusu)
TAG	Triacylglycerol (Triaçilgliserol)
Tmax	Time to Maximum Concentration (Maksimum Plazma Konsantrasyon Zamanı)
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone (Tiroid Uyarıcı Hormon)
TTFL	Transcription-Translation Feedback Loop (Transkripsiyon-Translasyon Geri Bildirim Döngüsü)
UVB	Ultraviolet B (Ultraviyole B)
VAD	Vitamin A Deficiency (A Vitamini Eksikliği)
VDR	Vitamin D Receptor (D Vitamini Reseptörü)

VIP	Vasoactive Intestinal Peptide (Vazoaktif İntestinal Polipeptit)
VKORC1	Vitamin K Epoxide Reductase Complex Subunit 1 (Vitamin K epoksit redüktaz kompleks alt birimi 1)
VLDL	Very-Low-Density Lipoprotein (Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
WAT	White Adipose Tissue (Beyaz Adipoz Doku)

ÖZET

AKŞEKER, S. (2026). Sirkadiyen Ritim ve Takviye Zamanlamasının Biyokimyasal Temeli. İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı. Bitirme Tezi. İstanbul.

Bu çalışmada, sirkadiyen ritmin biyokimyasal temelleri ve bu ritimlerin hücresel metabolizma, hormon salgılanması ve farmakokinetik süreçler üzerindeki etkileri incelenmiştir. Transkripsiyon-translasyon geri bildirim döngüleri aracılığıyla hücresel düzeyde işleyen sirkadiyen saat, merkezi suprakiyazmatik çekirdek ve periferik saatler aracılığıyla tüm vücut homeostazını senkronize etmektedir. Bu senkronizasyon emilim, dağılım, metabolizma (özellikle CYP450 enzimleri) ve atılım süreçlerinde gün içinde anlamlı dalgalanmalara neden olarak takviye edici gıdaların biyoyararlanımını doğrudan etkilemektedir. Araştırmalar; vitaminlerin (A, D, E, K, B, C), minerallerin (magnezyum, demir, çinko, kalsiyum) ve çeşitli fitokimyasalların (resveratrol, kurkumin, melatonin, Koenzim Q10) optimal etkinlik gösterebilmesi ve yan etkilerinin minimize edilebilmesi için farmakokinetik özelliklerine ve sirkadiyen ritimlere uygun saatlerde alınması gerektiğini göstermektedir. Sonuç olarak, takviyelerin etkinliği yalnızca dozuna ve kimyasal formuna değil, aynı zamanda alındığı günün saatine ve besin durumuna (açlık/tokluk, yağ içeriği) güçlü bir şekilde bağlıdır.

Anahtar Kelimeler: Sirkadiyen Ritim, Farmakokinetik, Besin takviyeleri, Metabolizma, Biyoyararlanım

ABSTRACT

AKSEKER, S. (2026). Biochemical Basis of Circadian Rhytm and Supplement Timing. Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry. Final Thesis. Istanbul.

In this study, the biochemical foundations of circadian rhythms and their effects on cellular metabolism, hormone secretion, and pharmacokinetic processes were investigated. The circadian clock, operating at the cellular level via transcription-translation feedback loops, synchronizes whole-body homeostasis through the central suprachiasmatic nucleus and peripheral clocks. This synchronization causes significant daily fluctuations in absorption, distribution, metabolism (especially CYP450 enzymes), and elimination processes, thereby directly impacting the bioavailability of dietary supplements. Research indicates that vitamins (A, D, E, K, B, C), minerals (magnesium, iron, zinc, calcium), and various phytochemicals (resveratrol, curcumin, melatonin, Coenzyme Q10) must be administered at specific times aligned with their pharmacokinetic properties and circadian rhythms to exhibit optimal efficacy and minimize adverse effects. In conclusion, the effectiveness of supplements is strongly dependent not only on their dose and chemical form but also on the time of day they are taken and the nutritional context (fasting/fed state, dietary fat content).

Key Words: Circadian rhythm, Pharmacokinetics, Dietary Supplements, Metabolism, Bioavailability

1. GİRİŞ

Sirkadiyen ritimler, canlı organizmaların yaklaşık 24 saatlik periyotlarla tekrarlayan ve uyku-uyanıklık döngüsünden metabolik aktiviteye, hormon salgılanmasından immün sistem fonksiyonlarına kadar sayısız fizyolojik olayı düzenleyen temel biyolojik döngülerdir (Patke ve diğ., 2020). Memelilerde bu kusursuz ritim, hücresel düzeyde transkripsiyon-translasyon geri bildirim döngüleri [Transcription-Translation Feedback Loop (TTFL)] aracılığıyla işleyen (Laothamatas ve diğ., 2023) ve Circadian Locomotor Output Cycles Kaput (*CLOCK*), Brain and Muscle ARNT-Like 1 (*BMAL1*), Period (*PER*) ile Cryptochrome (*CRY*) gibi saat genleri/proteinleri tarafından kontrol edilen moleküler bir mekanizmaya dayanır (Jonathan ve diğ., 2022). Hipotalamusta yer alan suprakiyazmatik çekirdek [Suprachiasmatic Nucleus (SCN)] ana biyolojik saat (pacemaker) olarak görev yaparken; karaciğer, iskelet kası ve adipoz doku gibi vücudun neredeyse tüm organlarında bulunan periferik saatleri koordine ederek tüm vücut homeostazını güvence altına alır (Astiz ve diğ., 2019).

Bu sirkadiyen sistem, hücresel sinyal yollarını Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR), AMPK, Sirtuin 1 (SIRT1) (Maiese, 2017), hormon salınım ritimlerini (Andreadi ve diğ., 2025; Begemann ve diğ., 2025) ve temel besin metabolizmasını (glukoz, lipit, protein) doğrudan kontrol etmektedir (McGinnis ve Young, 2016). İnsan fizyolojisindeki bu 24 saatlik dinamik osilasyonlar (dalgalanmalar), vücuda dışarıdan alınan ilaçların ve besin takviyelerinin farmakokinetik süreçlerini; yani emilim (absorpsiyon), dağılım, metabolizma ve atılım (ADME) mekanizmalarını da doğrudan yönetmektedir (Yu ve diğ., 2022). Özellikle mide boşalma hızı, bağırsak kan perfüzyonu (Goo ve diğ., 1987) ve karaciğerde ilaç/takviye metabolizmasının yaklaşık %80'inden sorumlu olan sitokrom P450 (CYP450) enzimlerinin belirgin bir sirkadiyen ritim sergilemesi, aynı dozda alınan bir etken maddenin günün farklı saatlerinde oldukça farklı biyoyararlanım ve terapötik etki profilleri sunmasına neden olmaktadır (Esteves ve diğ., 2021).

Günümüzde vitaminler, mineraller ve fitokimyasallar gibi besin takviyelerinin kullanımı giderek artmakta (Bailey ve diğ., 2013); ancak klinik ve bireysel uygulamalarda bu bileşiklerin etkinliği genellikle yalnızca kimyasal formları ve dozajları üzerinden değerlendirilmektedir. Oysa modern kronofarmakokinetik verileri, bir takviyenin sistemik dolaşıma ne kadar geçebileceğinin ve hedef dokuda nasıl bir etki yaratacağının büyük ölçüde alındığı günün saatine ve biyolojik saate (sirkadiyen ritim) bağlı olduğunu kanıtlamaktadır (Portaluppi ve Lemmer, 2007). Örneğin, E vitamini ve kurkumin gibi antioksidan/anti-

inflamatuar bileşiklerin, oksidatif stresin ve pro-inflamatuar faktörlerin zirve yaptığı akşam saatlerinde ve lipitli bir öğünle alınması etkinliklerini maksimize ederken (Iuliano ve diğ., 2001; Wilking ve diğ., 2013; Alamili ve diğ., 2014; Stohs ve diğ., 2020); enerji dengesi ve mitokondriyal foksiyonlarla ilişkili olan koenzim Q10 veya B grubu vitaminlerinin gündüz saatlerinde alınması fizyolojik ritimle daha büyük bir uyum göstermektedir (Wada ve diğ., 2013; Adventure-Heart ve diğ., 2018; Kim ve Sun, 2024; Jäger ve diğ., 2025). Demir ve kalsiyum gibi hücresel döngüleri doğrudan etkileyen minerallerin ise vücuttaki hepcidin veya kemik yıkım biyobelirteçlerinin osilasyonlarına göre zamanlanması gerekmektedir (Norton ve diğ., 2022; Attwell ve diğ., 2023).

Bu bağlamda hazırlanan bu bitirme tezinin amacı; sirkadiyen ritmin moleküler ve biyokimyasal temellerini incelemek, bu mekanizmaların metabolizma ve hücresel sinyal yolları üzerindeki kontrolünü açıklamak ve bu temel üzerinden besin takviyelerinin (yağda ve suda çözünen vitaminler, esansiyel mineraller, fitokimyasallar) optimal alım zamanlamalarını kronofarmakoloji perspektifiyle değerlendirmektir. Çalışma kapsamında spesifik nutrasötiklerin farmakokinetik özellikleri, sirkadiyen saat genleriyle olan çift yönlü moleküler etkileşimleri ve klinik verileri analiz edilerek; eczacılık pratiğinde "ne kadar alınmalı?" sorusu kadar "ne zaman alınmalı?" sorusunun da terapötik faydayı ve biyoyararlanımı belirlemedeki kritik rolü bilimsel veriler ışığında ortaya konulacaktır.

2. GENEL KISIMLAR

2.1. Sirkadiyen Ritmin Biyokimyasal Temelleri

Sirkadiyen ritimler, canlı organizmaların yaklaşık 24 saatlik periyodlarla tekrarlayan biyolojik döngülerdir. Bu ritmik süreçler, uyku-uyanıklık döngüsünden hormon salgılanmasına, metabolik aktiviteden immün sistem fonksiyonlarına kadar geniş bir yelpazede fizyolojik olayları düzenler (Patke ve diğ., 2020). Sirkadiyen organizasyonun bozulması, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, kanser ve nörodejeneratif bozukluklar dahil olmak üzere çok sayıda sağlık problemine yol açabilmektedir (Zha ve diğ., 2025).

Memelilerde sirkadiyen ritim, hücre özerk transkripsiyon-translasyon geri bildirim döngüleri (cell-autonomous transcriptional-translational feedback loops) (TFFLs) tarafından üretilir (Laothamatas ve diğ., 2023). Bu moleküler döngüyü, iki aktivatör protein (CLOCK ve BMAL1) ile iki baskılayıcı protein (PER ve CRY) oluşturur (Partch ve diğ., 2014). CLOCK ve BMAL1, heterodimerik bir transkripsiyon faktörü olarak *PER* ve *CRY* genlerinin transkripsiyonunu başlatırken, PER ve CRY proteinleri sitoplazmada birikerek nükleusa transloke (yer değişimi) olur ve CLOCK/BMAL1'in (heterodimer) aktivitesini inhibe eder (Jonathan ve diğ., 2022). Bu döngünün tamamlanması yaklaşık 24 saat sürer ve bu süre zarfında gen ekspresyonunda ritmik değişimler meydana gelir (Laothamatas ve diğ., 2023).

Merkezi sirkadiyen pacemaker, hipotalamusun SCN'de lokalizedir ve vücuttaki tüm periferik saatleri (periferdeki saat genleri) senkronize eder (Astiz ve diğ., 2019). Karaciğer, kas, kalp ve diğer dokulardaki periferik moleküler saatler, SCN ile koordine çalışarak doku-spesifik fizyolojik fonksiyonları düzenler. Özellikle *BMAL1* geninin doku-spesifik delesyonlarının (genetik materyalin kaybolması), lokal doku fonksiyonunda belirgin etkilere yol açması, periferik saatlerin fizyolojik önemi açısından dikkat çekicidir (Konakchieva ve diğ., 2025).

2.1.1. Moleküler Saat Mekanizması

Sirkadiyen ritmin moleküler temelini oluşturan TTFL'nin kalbi, CLOCK ve BMAL1 proteinleri tarafından oluşturulan heterodimerik transkripsiyon faktörüdür. CLOCK ve BMAL1, proteinleri, sitoplazmada birleşerek heterodimerik bir kompleks oluşturur ve nükleusa transloke olur (Kwon ve diğ., 2006). CLOCK/BMAL1 heterodimeri, hedef genlerin promotör bölgelerindeki E-box DNA elementlerine bağlanarak *Period* (*Per1, Per2, Per3*) ve *Cryptochrome* (*Cry1, Cry2*) genlerinin transkripsiyonunu aktive eder (Huang ve diğ., 2012).

Bu aktivasyon, gündüz saatlerinde maksimum düzeye ulaşır ve sirkadiyen döngünün pozitif kolunu oluşturur (Huang ve diğ., 2012).

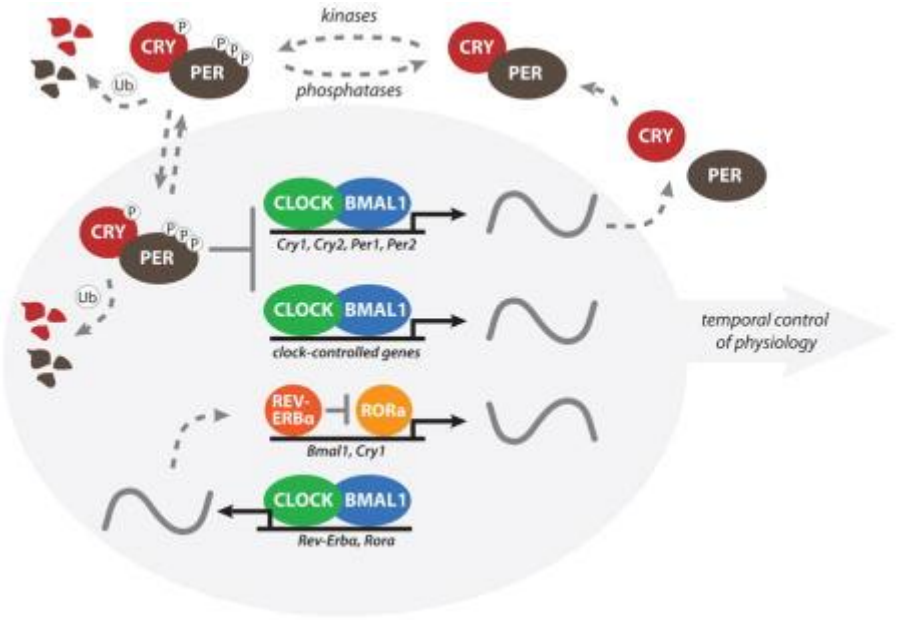
CLOCK/BMAL1 kompleksinin yapısal özellikleri, bu protein kompleksinin işlevini anlamak açısından kritik öneme sahiptir. CLOCK ve BMAL1 proteinlerinin yapısal analizleri, bu proteinlerin birden fazla fonksiyonel bölge içerdiğini göstermiştir. Bu bölgelerden bazıları DNA'ya bağlanmadan sorumlu iken, diğerleri CLOCK ve BMAL1'in birbirine sıkıca tutunarak heterodimer oluşturmasını sağlar. Bu yapısal organizasyon, kompleksin stabilitesi ve E-box bölgelerine yaklaşık 10 nM afinite ile bağlanma yeteneği için gereklidir (Huang ve diğ., 2012).

PER ve CRY proteinleri, CLOCK/BMAL1 tarafından aktive edilen genlerin ürünleri olup sirkadiyen döngünün negatif geri bildirim kolunu oluştururlar. CLOCK/BMAL1 heterodimeri tarafından transkripsiyonu başlatılan *PER* ve *CRY* genleri, hücre içinde PER ve CRY proteinlerine çevrilir. Bu proteinler sitoplazmada üretildikten sonra, kazein kinaz 1 delta ve epsilon (CK1δ/ε) ile birlikte multiproteik bir kompleks oluştururlar (Takahashi, 2017). CK1δ/ε, PER proteinlerini fosforile ederek hem stabilitilerini hem de hücre içi lokalizasyonlarını düzenler (Masuda ve diğ., 2020). Fosforilasyon sonrasında, PER ve CRY proteinleri birlikte çekirdeğe transloke olarak CLOCK/BMAL1 kompleksinin DNA'ya bağlanmasını engeller ve böylece kendi gen ekspresyonlarını baskılarlar (Chiou ve diğ., 2016). Bu negatif geri bildirim mekanizması, sirkadiyen döngünün tamamlanması için kritik öneme sahiptir ve yaklaşık 24 saatlik bir periyotta kendini tekrar eder.

Farelerde, CLOCK/BMAL1 aktivasyonu gündüz saatlerinde gerçekleşir ve *PER* ile *CRY* genlerinin transkripsiyonu öğleden sonra başlar. PER ve CRY proteinleri öğleden sonra geç saatlerde veya akşam saatlerinde birikir ve gece boyunca çekirdeğe transloke olarak CLOCK/BMAL1'i baskılar. Baskı devam ettikçe, PER ve CRY transkripsiyonu azalır ve PER ile CRY protein seviyeleri düşer. Bu proteinlerin yarı ömürleri nispeten kısadır ve spesifik E3 ubikitin ligaz kompleksleri tarafından ubikitinasyon ve ardından proteazom yoluyla degradasyona (organik moleküllerin daha basit bileşenlere ayrılması) hedeflenir. Negatif geri bildirim baskılaması, baskılayıcı kompleksin yıkımı ile ortadan kalktığında, CLOCK/BMAL1 tarafından transkripsiyon yeniden başlayarak ertesi sabah yeni bir döngü başlatır (Takahashi, 2017).

CLOCK/BMAL1 heterodimeri, *PER* ve *CRY* genlerinin yanı sıra, nükleer reseptör genlerini de aktive eder. CLOCK ve BMAL1, Rev-erbα (Nr1d1) ve Rev-erbβ (Nr1d2) genlerinin ekspresyonunu indükler ve ardından REV-ERBα/REV-ERBβ proteinleri, BMAL1

promotöründeki ROR yanıt elemanı (RRE) üzerinde transkripsiyonel aktivatörler RORα ve RORγ ile rekabetçi bağlanma yoluyla BMAL1 ekspresyonunu baskılar (Ikeda ve diğ., 2019). Bu şekilde, E-box aracılı çekirdek döngü, RRE aracılı ek döngü ile birbirine kenetlenir (Şekil 2.1) (Abe ve diğ., 2022).



Şekil 2.1: Memelilerde moleküler sirkadiyen saatin transkripsiyon-translasyon geri bildirim döngüsü (Partch ve diğ., 2014)

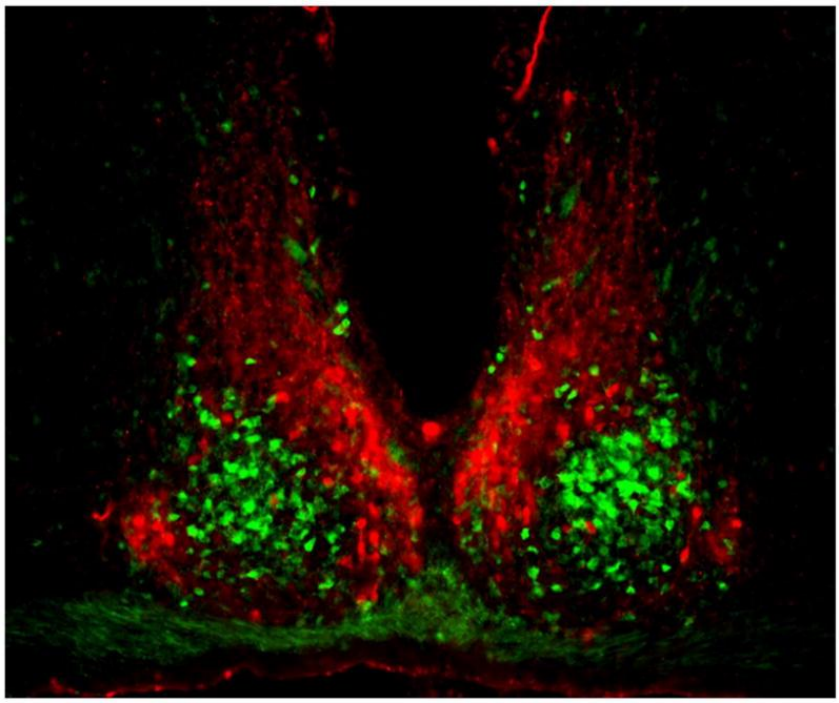
2.1.2. Suprakiyazmatik Çekirdek ve Merkezi Saat

Memelilerde ana sirkadiyen düzenleyici olan SCN, yaklaşık 20.000 nörondan oluşur (An ve diğ., 2013). SCN, hipotalamusun ön-ventral bölgesinde, üçüncü ventrikülün her iki yanında ve optik kiyazmanın (her iki gözden gelen optik sinirlerin buluştuğu nokta) hemen üstünde yer alan bir yapıdır. Her bir SCN nöronu, kendi başına sirkadiyen osilasyonlar üretebilme kapasitesine sahiptir. İntakt (bir dokunun veya organın yapı bütünlüğünün sağlam, işlevini yitirmemiş olması) SCN dokusunda, bu bireysel hücresel osilatörler birbirleriyle iletişim kurarak senkronize olur ve güçlü, tutarlı bir sirkadiyen sinyal oluşturur (Welsh ve diğ., 2010). SCN'nin ablasyonu, sirkadiyen ritmin kaybına yol açar (Harper ve diğ., 2008). SCN'nin memeli beyinde merkezi sirkadiyen düzenleyici olarak ayrı bir bölge olarak tanımlanması, sirkadiyen araştırma için önemli bir keşif olmuştur (Michel ve Meijer, 2020).

Bireysel SCN nöronları hücre-özerk sirkadiyen osilatörler olarak işlev görebilse de nöronal ağ özellikleri SCN'nin normal fonksiyonu için ayrılmaz bir parçadır. SCN ağı, bileşen

osilatörlerini senkronize eder, osilasyonlarını güçlendirir, ışık girdisine fazların dağılımını değiştirerek yanıt verir, genetik bozukluklara karşı dayanıklılıklarını artırır ve hassasiyetlerini geliştirir (Welsh ve diğ., 2010). SCN nöronları, sinapslar, difüze olabilen haberci moleküller ve muhtemelen gap junction'lar (boşluklu bağlantı) aracılığıyla iletişim kurarak tutarlı ritimler oluşturur (Noguchi ve diğ., 2017).

SCN, anatomik ve işlevsel olarak memelilerde iki alt bölgeye ayrılır: Ventrolateral "core" (çekirdek) bölgesi ve dorsomedial "shell" (kabuk) bölgesi (Şekil 2.2). Ventrolateral alt bölge, melanopsin içeren retinal ganglion hücrelerinden gelen ışık bilgisini ileten retinohipotalamik yoldan (RHT) gelen sinaptik alanı içerir ve vasoaktif intestinal polipeptid (VIP) için immünreaktif nöronları barındırır. Dorsomedial alt bölge ise vazopressin eksprese eden nöronları içerir (Harper ve diğ., 2008). VIP, VPAC2 reseptörlerine bağlanarak postsinaptik nöronlarda membran depolarizasyonuna, yüksek kalsiyum ve cAMP seviyelerine, CREB fosforilasyonuna ve *PER* ile *CRY* genlerinin transkripsiyonunun indüksiyonuna yol açar, böylece hücre içi osilatörün fazını ve genliğini değiştirir (Welsh ve diğ., 2010).

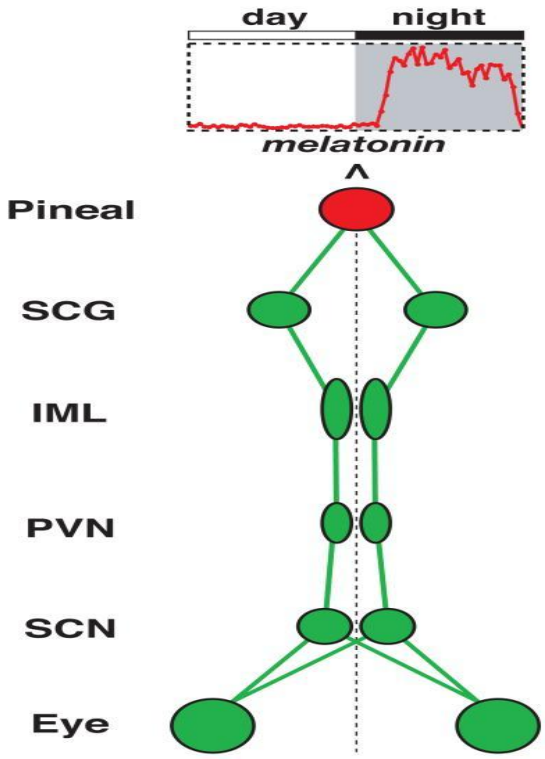


Şekil 2.2: Fare SCN'sinin koronal kesiti; çekirdek bölgesi (yeşil), kabuk bölgesi (kırmızı) (Welsh ve diğ., 2010)

Memelilerde fotoentrainment (ışığa göre biyolojik saatin ayarlanması) yalnızca retinaya bağlıdır. Işığı SCN'ye ileten nöronal yol, retinohipotalamik yol (RHT) olarak bilinir (Hannibal,

2021). Bu retinal ganglion hücreleri, hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptid (PACAP) eksprese eder ve retinohipotalamik yolu oluşturur (Paul ve diğ., 2009). SCN'nin ventrolateral alt bölümü, esasen retinohipotalamik yolun (RHT) sinaptik alanını içerir; bu yol, melanopsin içeren retinal ganglion hücrelerinden gelen ışık (fotik) bilgisini iletir (Harper ve diğ., 2008).

SCN'den gelen sirkadiyen sinyaller sırasıyla paraventriküler çekirdek (PVN), spinal kordun intermediolateral çekirdeği (IML) ve superior servikal ganglion (SCG) üzerinden son olarak pineal beze iletilir (Şekil 2.3). Melatonin salgısının sirkadiyen ritmi, SCN'den kaynaklanan kompleks bir nörotransmisyon kaskadı tarafından kontrol edilir. Gündüz, GABAerjik SCN terminallerinden gelen sinaptik girdi, PVN'den gelen glutamaterjik girdileri bloke ederek melatonin üretimini baskılar. Bilateral (iki taraflı) SCN lezyonu sonrası melatonin sentezi ve salgısının sirkadiyen ritmi ortadan kalkar ve bu durum SCN'nin melatonin ritim üreticisi olduğunu gösterir (Borjigin ve diğ., 2012).



Şekil 2.3: Pineal bezin aktivitesini kontrol eden yol (Borjigin ve diğ., 2012)

2.1.3. Periferik Saatler

Memelilerde, sirkadiyen saatler sadece SCN'de değil; karaciğer, iskelet kası, adipoz doku, kalp, böbrek, pankreas, retina ve bağırsak gibi neredeyse tüm periferik dokularda da bulunur (Astiz ve diğ., 2019). Periferde, yarı özerk (semi-autonomous) saatler hem SCN'den gelen sinyallere hem de besin durumu gibi diğer işaretlere göre ayarlanabilir (Crumbley ve diğ.,

2010). Periferik saatler, bazen çelişkili olabilen SCN'den gelen girdilerle lokal hücresel ve metabolik durumu sinyalleyen girdiler arasında denge kurmak zorundadır. Vücuttaki hücrelerin büyük çoğunluğunda, hücre özerk sirkadiyen saatler metabolik yollar içine derinden yerleşmiştir (Solanas ve Benitah, 2019).

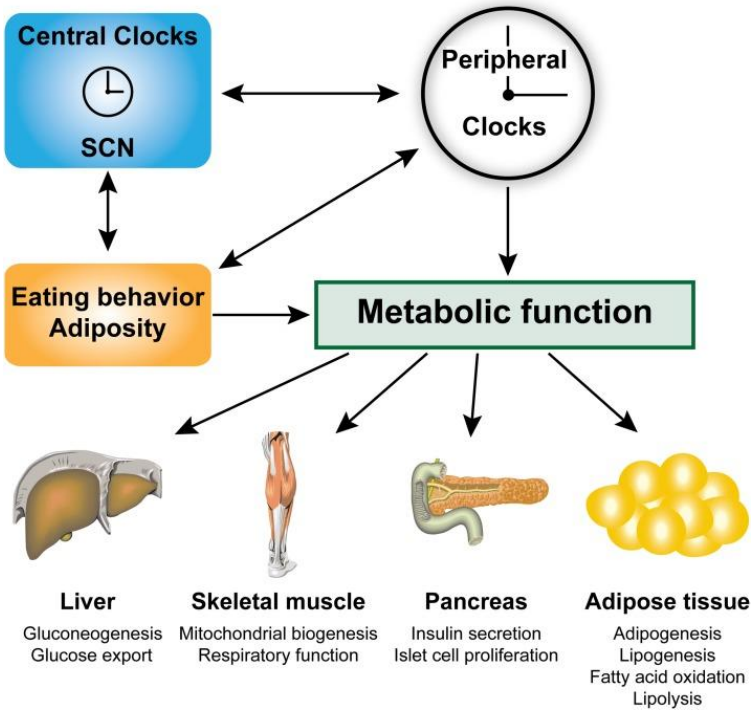
SCN saati, ritimli olarak salgılanan hormonlar aracılığıyla periferik saatlerin fazını senkronize eder (Damiola ve diğ., 2000). Humoral ve muhtemelen nöronal sinyaller, SCN'den salınır ve intakt (hasarsız, bütünlüğünü koruyan) hayvanlarda periferdeki sirkadiyen gen ekspresyonunun uzun süreli sürdürülmesi için gereklidir (Schibler ve Sassone-Corsi, 2002). Örneğin glukokortikoid hormonlar, yalnızca periferik hücre tiplerinde faz kaymasına neden olduğu için bu sinyaller için mükemmel adaylardır (Damiola ve diğ., 2000). SCN lezyonlu kemirgenlerde, periferik dokularda sirkadiyen gen ekspresyonu durur (Schibler ve Sassone-Corsi, 2002).

Periferik saatlerin en önemli özelliği, besin alımı zamanlamasına güçlü yanıt vermesidir. Kısıtlı beslenme modeli, SCN'deki merkezi saati etkilemeden bu periferik organlardan bazılarında saat gen döngüsünün fazını senkronize edebilir; bu durum periferik saatlerin öncelikli olarak metabolik değişikliklere yanıt verdiğini gösterir (Xu ve diğ., 2008). Aydınlık-karanlık veya karanlık-karanlık koşulları altında zamansal beslenme kısıtlanmasının, periferik hücre tiplerinde sirkadiyen genlerin ekspresyonunun fazını 12 saate kadar değiştirebileceği; ancak SCN'deki döngüsel gen ekspresyonunun fazını etkilemediği gösterilmiştir. Bu bulgular, metabolizmadaki değişikliklerin periferik osilatörlerin merkezi düzenleyiciden ayrışmasına yol açabileceğini ortaya koymuştur (Damiola ve diğ., 2000). Beslenmede ani değişiklikler, fotoperiyotta meydana gelen ani değişiklikler gibi, ritmik gen ekspresyonunun fazını aşamalı olarak sıfırlayarak etkisini büyük olasılıkla saat-bağımlı bir mekanizma yoluyla etki eder. Besin kaynaklı faz sıfırlaması karaciğerde böbrek, kalp veya pankreasa göre daha hızlı ilerler; ancak 1 haftalık gündüz beslenmesinden sonra tüm incelenen periferik dokularda sirkadiyen gen ekspresyonunun fazları benzerdir (Damiola ve diğ., 2000).

Merkezi saat için ışık, baskın zeitgeber (canlıların yaklaşık 24 saatlik sirkadiyen ritimlerini dış çevre göre ayarlayan ve senkronize eden çevresel ipuçları) iken, karaciğer saati için beslenme-açlık ritimleri daha baskındır hatta SCN ritimlerinden tamamen ayrışacak noktaya kadar etkilenebilir. Liver-RE fare modelinde yapılan çalışmalar önemli bir bulgu ortaya koymuştur: Karaciğerdeki ritimlerin yaklaşık %20'si diğer tüm saatlerden özerk olarak çalışabilmektedir, bu ritimler; glikojen metabolizması ve Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NAD+) kurtarma yolu gibi hayati süreçleri içerir. İlginç olarak, bu özerk ritimler beslenme

zamanından bağımsızdır ve sadece uzun süreli karanlığa maruz kalındığında bozulur (Rotinen, 2020). Yüksek yağlı diyet gibi beslenme değişiklikleri, karaciğer saatini etkiler: Faz kaymasına, metabolit osilasyonlarının değişmesine ve bazı ritimlerin kaybolmasına yol açar (Eckel-Mahan ve diğ., 2013).

İskelet kası ve adipoz doku, kendi bağımsız periferik saatlerine sahip olan ve enerji metabolizmasında kritik roller oynayan dokulardır. İskelet kasında CLOCK ve BMAL1 normal mitokondriyal biyogenez ve solunum fonksiyonunun sürdürülmesi için esastır. Pankreas adacıklarında, CLOCK ve BMAL1 glukoza bağlı insülin salgılanmasını düzenlemeye yardımcı olur; hem *CLOCKΔ19* mutant hem de pankreasa özgü *BMAL1* knockout farelerde β-hücre disfonksiyonu nedeniyle bozulmuş glukoz toleransı gelişir. Adipoz dokuda, *BMAL1* ve *PER2* adiposit farklılaşmasını, *de novo* lipogenezi ve yağ asidi oksidasyonunu düzenler. Adipoz doku vücudun başlıca yakıt rezervidir; bundan dolayı adipoz trigliseridlerin harekete geçirilmesi ve serbest yağ asitlerinin (FFA) ve gliserolün kan dolaşımına salınması, besin yoksunluğu dönemlerinde hayatta kalma ve uzun süreli fiziksel aktivite sırasında fiziksel fonksiyon için kritik öneme sahiptir (Yoshino ve Klein, 2013). Merkezi ve periferik saatler tarafından üretilen sirkadiyen ritimler, metabolik süreçlerin düzenlenmesi de dahil olmak üzere homeostazı sürdürür (Şekil 2.4) (Shimizu ve diğ., 2016).

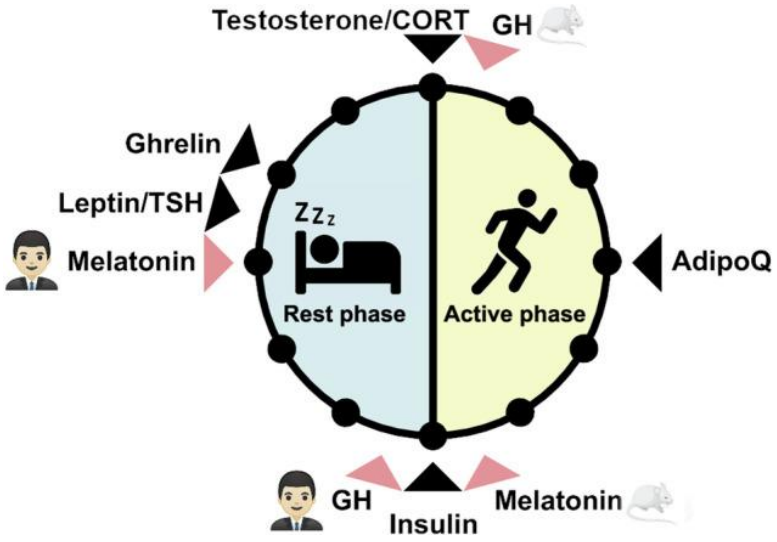


Şekil 2.4: Merkezi ve periferik saatlerin birbiri ile etkileşimi (Yoshino ve Klein, 2013)

2.2. Sirkadiyen Ritim ve Metabolizma İlişkisi

2.2.1. Hormon Salgılanmasının Sirkadiyen Düzeni

Kortizol, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı tarafından düzenlenen ve belirgin sirkadiyen ritim gösteren bir glukokortikoid hormondur (Andreadi ve diğ., 2025). Merkezi sirkadiyen düzenleyici olan SCN, PVN'deki Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) üreten nöronlara sinyal göndererek glukokortikoidlerin günlük ritmik salınımını kontrol eder. SCN'deki VIP üreten nöronlar, PVN'deki CRH üreten nöronlarla kritik bir devre oluşturur ve bu devre, kortikosteronun günlük salınımını zamanlamak için PVN'deki ritmi senkronize eder (Jones ve diğ., 2021). SCN'den gelen bu sirkadiyen kontrol altında, PVN'den CRH ve arjinin vazopressin (AVP) salınır; bu hormonlar portal sistem aracılığıyla hipofize ulaşarak adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasını tetikler (Dumbell ve diğ., 2016). ACTH, adrenal bezleri uyararak kortizol sentez ve salınımını başlatır. İnsanlarda, kortizol seviyeleri sabahın erken saatlerinde (07.00-08.00) pik yapar (Mohd Azmi ve diğ., 2021). Bu pik, uyanma ile ilişkili "kortizol uyanma yanıtı" olarak adlandırılır (NA ve diğ., 2021). Kortizol seviyeleri gece boyunca en düşük seviyelerine (02.00-04.00) ulaşır (Mohd Azmi ve diğ., 2021). Gece yarısından sonra yükselmeye başlayarak sabah uyanmaya hazırlar. Seviyesi sabahın erken saatlerinde en yüksek seviyeye ulaşarak pik yapar ve uyanıklığı, dikkati, metabolik hazırlığı destekler, ardından gün boyunca kademeli olarak azalarak dinlenme ve iyileşmeyi kolaylaştırır (Şekil 2.5) (Andreadi ve diğ., 2025).



Şekil 2.5: İnsanlarda ve gececil kemirgenlerde hormonların pik yaptığı zaman aralıkları (Begemann ve diğ., 2025)

Melatonin, pineal bez tarafından salgılanan ve sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesinde merkezi rol oynayan bir hormondur. İnsanlarda akşamları seviyesi yükselir ve gece boyunca zirveye ulaşarak uyanıklığı azaltır ve uykuya dalma zamanını ayarlar, ardından sabah erken saatlerde düşer ve uyanıklığı sağlar (Begemann ve diğ., 2025). Sağlıklı bireylerde melatonin, uyku evresinden bağımsız olarak, karanlığa yanıt olarak 20.00 ile 22.00 saatleri arasında sentezlenir ve 00.00 ile 03.00 saatleri arasında en yüksek seviyeye ulaşır (Poza ve diğ., 2022). Melatonin, MT1 ve MT2 olarak adlandırılan iki yüksek afiniteli G-proteinine bağlı reseptörü aktive ederek uyku ve sirkadiyen anormalliklerde, duygudurum bozukluklarında ve nöroproteksiyonda faydalı etkiler gösterir. İnsanlarda ve insan-dışı primatlarda, akut melatonin tedavisi uyku başlangıcını, uykunun sürdürülmesini veya her ikisini birden teşvik eder, günün saatinden bağımsız olarak uyku benzeri beyin dalgaları oluşturur (Liu ve diğ., 2016). Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları arasında gecikmiş uyku fazı bozukluğu, ileri uyku fazı bozukluğu, 24 saatlik olmayan uyku-uyanıklık bozukluğu, düzensiz uyku-uyanıklık ritmi, vardiyalı çalışma uyku bozukluğu ve jet lag sendromu bulunmakta ve melatonin bu bozuklukların tedavisinde kullanılır (Dodson ve Zee, 2010).

Büyüme hormonu (GH), hipofizin ön lobundan salgılanan ve büyüme, metabolizma ve doku onarımında kritik rol oynayan bir hormondur. GH salgılanması hem sirkadiyen hem de uyku ilişkili bir ritim gösterir. Yetişkinlerde, GH salınımının en belirgin özelliği uykuya girişten kısa bir süre sonra, özellikle yavaş dalga uykusunun (slow-wave sleep, SWS) ilk evrelerinde (Evre III ve IV) meydana gelir (Van Cauter ve Plat, 1996). Erkeklerde bu GH salınımının günlük toplam GH üretiminin yaklaşık %70'ini oluşturur (Van Cauter ve Plat, 1996). GH salınımı, hipotalamik büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) tarafından uyarılır ve somatostatin tarafından inhibe edilir. SCN bu düzenlemeyi etkileyerek GH ritmini sirkadiyen döngüyle senkronize eder (Wang ve diğ., 2021). Ancak vardiya çalışanlarında yapılan çalışmalar, uyku zamanlaması değiştiğinde uyku ilişkili GH pulsunun azaldığını, ancak uyanıklık dönemlerinde telafi edici GH pulslarının ortaya çıktığını göstermiştir böylece 24 saat boyunca salgılanan toplam GH miktarı sabit kalır (BrandenbeFrger ve Weibel, 2004).

İnsanlarda insülin duyarlılığı günün saatine göre değişmekte olup akşam ve gece saatlerinde değerler azalmaktadır (Carrasco-Benso ve diğ., 2016). Sirkadiyen faz, davranışsal döngülerin etkilerinden bağımsız olarak, akşam saatlerinde sabah saatlerine kıyasla yemek sonrası glukoz seviyesinin %17 daha yüksek olmasına neden olmuştur (Mason ve diğ., 2020). İnsanlarda, diyabeti olmayan sağlıklı deneklerde yapılan çalışmalarda, akşam saatlerine kıyasla sabah saatlerinde daha yüksek insülin duyarlılığı ve daha yüksek β-hücre yanıtı sonucu daha

yüksek glukoz toleransı gözlemlenmiştir (Lucidi ve diğ., 2023). Bu sirkadiyen sistemin temelinde periferik dokulardaki saat genleri tarafından yönetilen biyokimyasal süreçler rol oynar. Özellikle iskelet kası hücrelerinde, insülin uyarısıyla glukozun hücre içine alınmasını sağlayan glukoz taşıyıcı proteinlerin (GLUT4) ekspresyonu ve translokasyonu sirkadiyen bir ritim izler (Sivasengh ve diğ., 2025). Bu durum sabah saatlerinde insülin sinyal yolunun ve hücresel glukoz alım kapasitesinin daha optimize olduğunu gösterir (Poggiogalle ve diğ., 2018). Yemek sonrası erken faz insülin seviyesi sirkadiyen akşam saatlerinde sabah saatlerine göre %27 daha düşük bulunmuş, dolayısıyla glukoz toleransı üzerindeki bu sirkadiyen etki, en azından kısmen sirkadiyen sabah saatlerinde pankreas beta hücrelerinin daha güçlü yanıt vermesinin bir sonucudur (Mason ve diğ., 2020). Dolayısıyla akşam saatlerinde gözlemlenen düşük glukoz toleransı; hem β-hücre duyarlılığındaki azalmanın hem de iskelet kası gibi periferik dokulardaki insülin direncinin bir sonucudur (Poggiogalle ve diğ., 2018).

İnsanlarda tiroid uyarıcı hormon (TSH) salgılanması belirgin bir sirkadiyen ritim sergilemektedir. TSH seviyeleri gece saatlerinde (02:00-04:00) pik değerine ulaşmakta olup gündüz saatlerinde ise en düşük seviyeye inmektedir (Van der spoel ve diğ., 2021). Serbest T3 (FT3) hormonu da sirkadiyen ritim sergilemekte ancak TSH'den yaklaşık 90 dakika sonra pik yapmaktadır ve iki hormon arasında güçlü bir korelasyon bulunmaktadır (Russell ve diğ., 2008). Periferik dokularda tiroid hormon aktivitesi deiyodinaz enzimleri tarafından düzenlemektedir. Tip 2 deiyodinaz (DIO2) enzimi, inaktif T4 hormonunu aktif T3 formuna çevirerek lokal hormon aktivasyonu sağlar (Hernandez ve diğ., 2021).

2.2.2. Besin Metabolizmasının Sirkadiyen Kontrolü

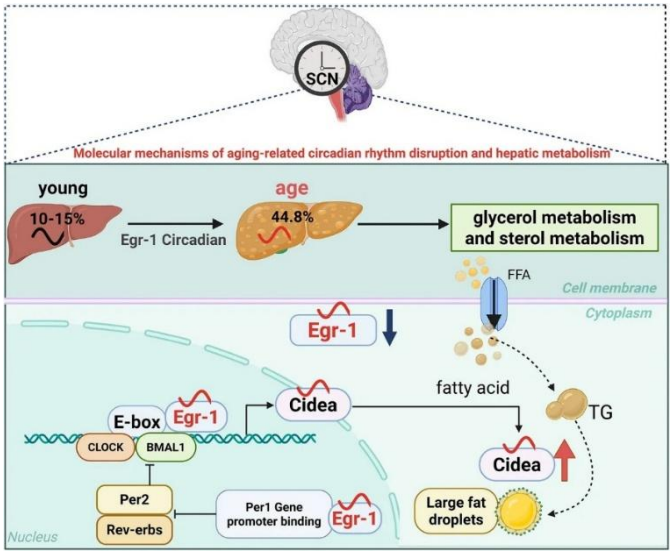
Besin metabolizması, organizmanın enerji dengesi ve homeostazının korunmasında önemli bir yere sahiptir ve bu süreçler sirkadiyen ritim tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir (McGinnis ve Young, 2016). Glukoz, lipit ve protein metabolizmasının yanı sıra mitokondriyal enerji üretimi de günlük ritimler sergileyerek canlının aktivite-dinlenme döngüsüne adaptasyon sağlar (Poggiogalle ve diğ., 2018). Bu düzenleme, merkezi saat ile periferik saatlerin koordineli çalışması sonucu gerçekleşir ve beslenme zamanlaması ile güçlü bir şekilde koreledir (Pickel ve Sung, 2020).

Glukoz homeostazı, sirkadiyen sistemin en iyi karakterize edilmiş metabolik süreçlerinden biridir. Hepatik glukoneogenez, kan glukoz seviyelerinin açlık durumunda düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir ve karaciğer saat genlerinin, özellikle CRY proteinlerinin, güçlü kontrolü altındadır. Beslenme dönemlerinde karaciğer saat geni *CRY*,

GLUT2 ekspresyonunu modüle ederek glukoz alımını artırır ve eşzamanlı olarak hepatik glukoneogenezi baskılar (Zhang ve diğ., 2025). Vardiya çalışması gibi durumlarda sirkadiyen ritmin bozulması, karaciğerde glukoz metabolizmasını düzenleyen genlerin ritmikliğini bozar ve özellikle glukoneogenez yollarını etkiler (Speksnijder ve diğ., 2024). İnsanlarda, glukoz toleransı sabah saatlerinde zirveye ulaşırken akşam ve gece saatlerinde düşer; ve bu durum erken faz insülin sekresyonunu kontrol eden sirkadiyen sistem ile ilişkilidir. Pankreas beta hücrelerindeki saat genleri özellikle BMAL1 insülin sekresyonunun zamanlanmasında kritik öneme sahiptir ve bu genlerin delesyonu bozulmuş glukoz toleransına yol açar (Morris ve diğ., 2015).

Lipit homeostazı, sirkadiyen saat tarafından düzenlenir. Karaciğer ve adipoz dokuda, sirkadiyen saat genleri lipit sentez ve katabolik enzimlerin ritmik ekspresyonunu kontrol eder (Gooley, 2016). REV-ERBα ve REV-ERBβ'nın silinmesi, karaciğerde ciddi triaçilgliserol (TAG) birikimi ve hepatik steatoz gibi lipid metabolizması bozukluklarına neden olur (Liu ve diğ., 2023). Adipoz dokuda, sirkadiyen ritim lipoliz ve lipogenez arasındaki dengeyi düzenler. Senkronize adipositlerde, lipoliz ve izoprotenerol yanıtı hücre-özerk ritimler sergiler ve egzersizin zamanlaması adipoz dokudaki termojenik genler belirgin sirkadiyen ritmisiteye sahiptir ve bunlar lipit metabolizmasını düzenler (Hepler ve Bass, 2023).

Beyaz adipoz doku (WAT) enerji depolaması için sorumlu olup ritmi beslenme davranışı ile ilişkilidir, kahverengi adipoz doku (BAT) ise enerji harcamasını termogenez yoluyla düzenler ve ritmi sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Yaşlanmayla birlikte, yağ dokusunun sirkadiyen ritmi giderek azalır ve bu da metabolik bozukluklara ve insülin direncine yol açar. Yaşlanma, Egr-1 aracılı saat-metabolizma etkileşimini bozarak karaciğerde lipit damlacığı birikimini artırır (Şekil 2.6) (Su ve diğ., 2025).



Şekil 2.6: Karaciğer dokusunda yaşa bağlı sirkadiyen ritimlerin şematik gösterimi (Su ve diğ., 2025)

Protein sentezi, hücresel enerji harcamasının önemli bir kısmını oluşturur ve sirkadiyen saat tarafından düzenlenir. Protein metabolizmasını üç ana kinaz kontrol eder: Bunlardan mTOR ile CK2 aktif fazda aktive olurken dinlenme fazında GCN2 kinazı aktive olur (James ve O'Neill, 2025). BMAL1 gibi saat proteinleri, yalnızca gen ekspresyonunu değil aynı zamanda doğrudan protein translasyonunu da düzenler ve bu düzenleme mTOR yolu iyi kontrol edilir (Cao, 2018). Protein yıkımı da sirkadiyen kontrol altındadır, kas dokusunda protein yıkımı gece saatlerinde artar ve bu sayede günlük protein yenileme döngüsü (proteostazis) sağlanır (Kelu ve Hughes, 2025).

2.2.3. Hücresel Sinyal Yollarının Sirkadiyen Düzeni

Hücresel metabolizma, belli başlı sinyal yollarının aktivasyonu ve deaktivasyonu yoluyla düzenlenir. Bu yollar, besin alımı, enerji durumu ve hücresel stres gibi çevresel sinyallere yanıt verirken, aynı zamanda sirkadiyen saat tarafından zamansal olarak organize edilir (de Assis ve Oster, 2021). mTOR/AMPK enerji sensör sistemi, SIRT proteinleri ve NAD+ metabolizması, otofaji mekanizmaları ve insülin sinyalizasyonu, metabolik dengenin sürdürülmesinde kritik rol oynar ve güçlü sirkadiyen düzen gösterir (Maiese, 2017).

mTOR sinyal yolu, hücresel büyüme ve protein sentezinin ana düzenleyicisidir. SCN'de mTOR aktivitesi gündüz saatlerinde maksimuma ulaşır ve gece geç saatlerde minimuma iner. S6 ribozomal protein fosforilasyonu ile ölçülen bu aktivite, SCN'nin dorsoventral ekseni boyunca yaygın bir ritmik patern sergiler. Fotik uyarım, SCN hücrelerinin bir alt kümesinde

PER1 ve mTOR aktivasyonunun eş zamanlı olarak artırır (Cao ve diğ., 2011). Periferik dokularda, mTOR aktivitesi beslenme dönemlerinde artış gösterirken açlık dönemlerinde düşük seviyelere iner. Bu durum beslenme zamanına bağlı ritmik bir aktivite paterni oluşturur (Khapre ve diğ., 2014). AMP-activated protein kinase (AMPK), hücre içi AMP/ATP oranı yükseldiğinde aktive olan ve enerji kısıtlılığını algılayan bir sensördür (Hardie ve diğ., 2012). AMPK, sirkadiyen saat komponenti CRY1'i fosforile ederek periferik organlarda sirkadiyen saatlere besin sinyallerini iletilmesi sağlanır (Lamia ve diğ., 2009).

Sirkadiyen ritim mekanizması ile hücresel metabolizma arasındaki ilişki, büyük ölçüde NAD+ biyosentezi ve sirtuin aktivitesi üzerinden yürütülmektedir. Memeli sirkadiyen saatinin temel bileşenleri olan CLOCK ve BMAL1 proteinleri, NAD+ kurtarma yolundaki (salvage pathway) hız kısıtlayıcı enzim olan Nikotinamid Fosforiboziltransferazın (NAMPT) transkripsiyonunu doğrudan kontrol ederek hücresel NAD+ seviyelerinde ritmik dalgalanmalara yol açar (Nakahata ve diğ., 2009). Bu ritmik NAD+ arzı, hücrenin enerji sensörü olarak görev yapan SIRT1'in aktivitesini düzenler (Ramsey ve diğ., 2009). SIRT1 aktivitesi, PER2'nin deasetilasyonunu ve bozunmasını teşvik ederek sirkadiyen transkripsiyonu düzenler ve metabolik geri besleme döngüsünü oluşturur (Asher ve diğ., 2008). NAD+ seviyelerindeki ritmik değişimler SIRT1 aktivitesini doğrudan etkilediğinden, NAD+ metabolizmasını hedefleyen takviyelerin etkinliği zamanlamaya bağlıdır.

2.3. Takviyelerin Biyoyararlanımı ve Farmakokinetik

Farmakokinetik, bir ilacın veya eksojen bileşiğin vücuttaki kaderini tanımlayan ve emilim (absorption), dağılım (distribution), metabolizma (metabolism) ve atılım (elimination) olmak üzere dört temel aşamadan oluşan bir süreçtir. Bu dört aşama topluca ADME kısaltması ile anılır ve bir maddenin biyoyararlanımı, sistemik maruziyetini ve terapötik/toksik etkilerini belirler. Sirkadiyen ritim, bu farmakokinetik süreçlerin tümünü doğrudan veya dolaylı olarak düzenler; mide-bağırsak motilitesi, kan akımı, enzim aktivitesi ve böbrek fonksiyonu gibi birçok fizyolojik parametre 24 saatlik osilasyonlar gösterir. Sonuç olarak, aynı dozda alınan bir ilacın veya takviye edici gıdanın kan konsantrasyonu, zamana bağlı olarak önemli farklılıklar sergileyebilmektedir. 100'den fazla farklı bileşiğin farmakokinetik parametrelerinde sirkadiyen varyasyon gösterilmiştir ve bu değişkenlik, bazı ilaçlar için 10 kata kadar ulaşabilmektedir (Yu ve diğ., 2022).

2.3.1. Emilim

Oral yolla alınan bileşiklerin emilimi, gastrointestinal (GI) sistem fizyolojisine bağımlıdır ve bu fizyoloji güçlü sirkadiyen kontrol altındadır. GI motilite, mide boşalma hızı ve bağırsak kan akımı gün boyunca önemli değişkenlik gösterir. Sağlıklı erkek bireylerde yapılan çalışmalarda, akşam yemeği için mide boşalma yarı ömrünün sabah yemeğine kıyasla katı gıdalar için anlamlı şekilde daha uzun olduğu gözlenmiştir (Goo ve diğ., 1987). Bu durum, akşam saatlerinde alınan oral bileşiklerin emilim süresinin uzamasına ve gecikmiş maksimum plazma konsantrasyonuna (T_max) neden olabilir (Lemmer, 1999). Lipofilik ilaçlar genellikle sabah saatlerinde akşam saatlerine kıyasla daha hızlı emilir; buna karşın suda çözünür bileşiklerin emiliminde anlamlı sirkadiyen varyasyon gözlenmemiştir (Baraldo, 2008). Bağırsak kan perfüzyonu da sirkadiyen osilasyon sergiler ve bu değişkenlik lipofilik bileşiklerin emilim hızını etkiler (Ayyar ve diğ., 2021).

2.3.2. Dağılım

Farmakokinetiğin dağılım aşaması, bir ilacın kan dolaşımından çeşitli doku ve organlara taşınmasını içerir. Bir bileşiğin sistemik dolaşıma girdikten sonra dokulara dağılımı, doku perfüzyonu, plazma proteinlere bağlanması ve hücre membranı geçirgenliği gibi faktörlere bağlıdır. Doku perfüzyonu, fiziksel aktivite ve metabolik hızlara bağlı olarak sirkadiyen varyasyon gösterir. Özellikle istirahat dönemlerinde (gece) bazı organlara olan kan akımı azalabilirken, aktif dönemlerde (gündüz) artabilir; bu durum, ilacın hedef dokuya ulaşma miktarını ve hızını etkiler (Robles-Piedras ve diğ., 2024). Plazma protein bağlanması da sirkadiyen ritimlerden etkilenebilir. Asidik ve bazik ilaçların protein bağlanmasında günlük varyasyonlar gözlenmiş olup bu değişkenlik serbest ilaç fraksiyonunun miktarını ve dolayısıyla farmakolojik etkiyi modüle edebilir (Baraldo, 2008).

2.3.3. Metabolizma

Karaciğer metabolizması, farmakokinetik süreçler arasında en güçlü sirkadiyen kontrole sahip olanıdır. CYP450 enzim ailesi, ilaç ve besin takviyelerinin detoksifikasyonunun yaklaşık %80'inden sorumludur (Esteves ve diğ., 2021). Bu enzimlerin çoğu belirgin sirkadiyen ritim gösterir. Örneğin, BMAL1 eksikliği, Cyp3a11'in mRNA, protein ve mikrozomal aktivitesini azaltır ve farelerde sirkadiyen ritmini köreltir (Lin ve diğ., 2019). On major ilaç metabolize eden *CYP* geni arasından altısının (*CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4*) ritmik ekspresyon gösterdiği saptanmıştır, bu genlerin sirkadiyen döngüsü E-box ve D-box gibi saat geni bağlantı bölgeleri aracılığıyla CLOCK ve BMAL1 tarafından kontrol edilmektedir

(Chen ve diğ., 2020). Klinikteki tüm ilaçların yaklaşık %50'sini metabolize ettiği tahmin edilen CYP3A4 enzimi, karaciğerde otomatik sirkadiyen salınım göstermektedir ve ADME özellikleri büyük bölümünün sirkadiyen patern izlediği insan hepatositlerinde de saptanmıştır. ADME özelliklerini ve hedeflenen yolun aktivitesine ilişkin sirkadiyen bilgiyi (farmakodinamik) entegre etmek, ilaç etkinliğini artırmaya ve yan etkilerini azaltmaya yardımcı olabilir (March ve diğ., 2024).

2.3.4. Atılım

Renal kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve tübüler yeniden emilim/sekresyon süreçleri aktif fazda pik değerlerine ulaşmakta olup inaktif fazda ise düşmektedir (Firsov ve Bonny, 2018). Sağlıklı bireylerde GFR, öğleden sonra yaklaşık 14.00-15.00'te pik değerine ulaşmakta olup gece saatlerinde ise en düşük seviyesine inmektedir (Johnston ve Pollock, 2018). İdrar hacmi ve sodyum, potasyum, klorür, fosfat gibi elektrolitlerin atılımı 24 saatlik ritmik patern izlemekte olup bu değişimlerin davranışsal faktörlerden bağımsız olarak endojen kaynaklı olduğu gösterilmiştir (Mohandas ve diğ., 2022). Renal kan akımındaki sirkadiyen değişkenlik böbrek dokusuna ulaşan oksijen ve metabolik substrat miktarını etkileyerek enerji üretim süreçlerinde de günlük dalgalanmalara yol açmaktadır (Bignon ve Firsov, 2025).

2.4. Takviyeler

Besin takviyeleri; vitaminler, mineraller, fitokimyasallar ve diğer biyoaktif bileşikler gibi heterojen bir molekül grubunu kapsamakta olup dünya genelinde kullanımları hızla artmaktadır (Bailey ve diğ., 2013). Ancak bu bileşiklerin etkinliği yalnızca kimyasal yapılarına, dozajlarına ve formülasyonlarına bağlı değildir; vücudun biyolojik saatiyle olan dinamik etkileşimleri de terapötik çıktıyı belirlemede kritik bir rol üstlenmektedir (Portaluppi ve Lemmer, 2007). İnsan fizyolojisinin hücresel düzeyde 24 saatlik ritmik bir döngü içinde işlediği düşünüldüğünde, aynı bileşiğin farklı saatlerde alınmasının emilim, dağılım, metabolizma ve atılım parametrelerini belirgin biçimde değiştirebileceği görülmektedir (Yu ve diğ., 2022). Bu bağlamda kronofarmakolojik, takviyelerin optimal alım zamanlamasını biyolojik olarak rasyonelize eden önemli bir çerçeve sunmaktadır (Dallmann ve diğ., 2016).

Aşağıda ele alınan takviyeler; yağda çözünen vitaminler (A, D, E, K), suda çözünen vitaminler (B6, B12, C), esansiyel mineraller (magnezyum, demir, çinko, kalsiyum) ve fitokimyasallar ile diğer biyoaktif bileşikler (resveratrol, kurkumin, melaatonin, koenzim q10)

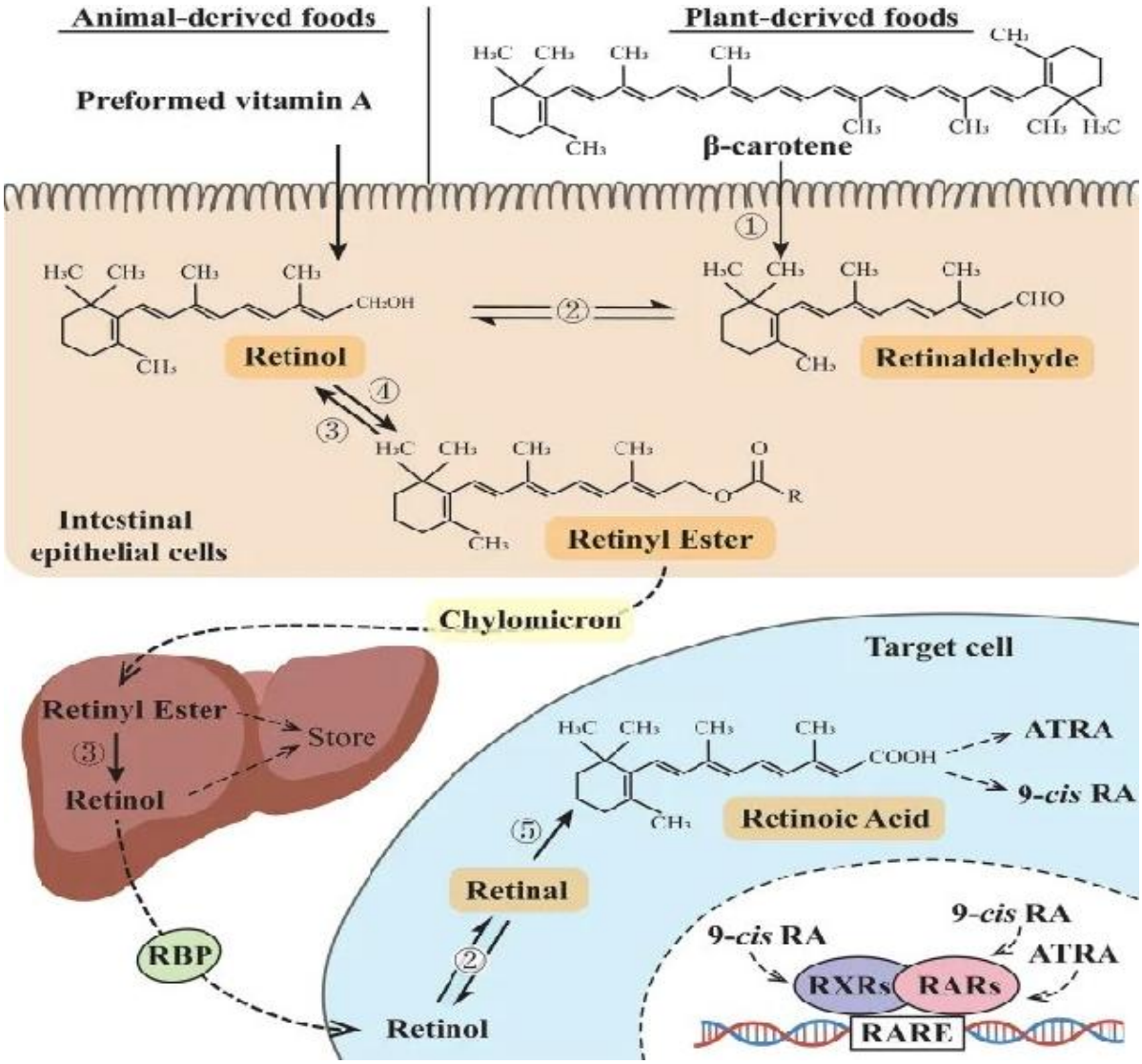
olmak üzere dört ana başlık altında, hem farmakokinetik özellikleri hemde sirkadiyen sistemle moleküler etkileşimleri açısından değerlendirilecektir.

2.4.1. Yağda Çözünen Vitaminler

2.4.1.1. A vitamini

A vitamini (retinol), embriyogenezden yetişkinliğe kadar her aşamada insan hayatı için gereklidir bu gereklilik hem deneysel yaklaşımlar hem de klinik gözlemlerle ortaya konmuştur. A vitamini eksikliği, yenidoğan büyüme geriliğine ve "A vitamini eksikliği" (VAD) sendromu olarak adlandırılan çok sayıda doğuştan malformasyona (embriyonik gelişim sürecinde oluşan anomali) yol açar, dahası yetişkinlerde A vitaminin görme, bağışıklık, enerji dengesi ve sinir sistemi gibi fonksiyonlara etki ettiği bilinmektedir (Al Tanoury ve diğ., 2013). Görme fonksiyonunda, A vitamini aldehiti (11-cis-retinal) opsin proteinine kovalan bağlanarak rhodopsin fotoreseptör pigmentini oluşturur ve rhodopsin bir foton absorbe ettiğinde, 11-cis-retinal yapısal olarak all-trans-retinal'e dönüşür ve bu izomerizasyon ışık sinyalinin elektriksel sinyale çevrilmesini (fototransdüksiyon) başlatır (Kim ve Sparrow, 2021).

Retinoik asitler, üç retinoid X reseptöründen (RXRα, RXRβ veya RXRγ) biriyle heterodimer kompleksi olarak RA hedef genlerine bağlanır. Bu bağlanma RA yanıt elemanı [retinoic acid response element (RARE)] olarak bilinen bir bölgede gerçekleşir. RARE'ye bağlı retinoik asid reseptörü (RAR) ve RXR heterodimeri genlerin transkripsiyonunu aktive edebilir veya baskılayabilir (Şekil 2.7) (Berenguer ve Duester, 2022).



Şekil 2.7: A vitamini metabolik yolu (Guo ve diğ., 2022)

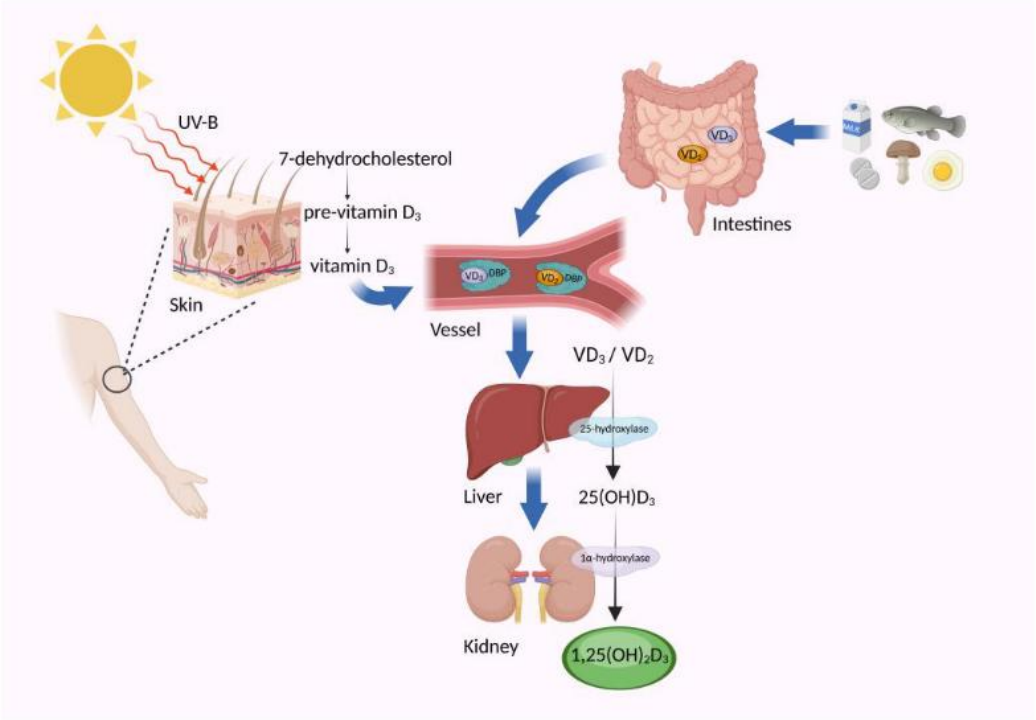
Retinoid reseptör genleri sıçan hipokampüsünde endojen sirkadiyen ritim gösterir, bu reseptörlerin düzenleyici bölgelerinde E-box ve retinoid ile ilişkili yetim reseptör yanıt elemanı bölgeleri bulunmuştur (Navigatore-Fonzo ve diğ., 2013). All-trans retinoic acid (ATRA) ve 9-cis retinoik asid, RARα/RXRα heterodimerine bağlanarak BMAL1/CLOCK heterodimeri tarafından *PER2* geninin E-box bağımlı transkripsiyonel aktivasyonunu engeller, bu mekanizma retinoik asidin sirkadiyen döngüye negatif geri bildirim sağladığını gösterir (Guo ve diğ., 2022). A vitamini eksikliği, *BMAL1* geninin sirkadiyen ekspresyonunda faz kaymasına ve *PER1* geninin sirkadiyen ritminin kaybolmasına neden olur (Navigatore-Fonzo ve diğ., 2013).

PER1 proteini, safra asidi sentaz enzimlerinin fosforilasyonunu düzenleyerek günlük yağ emilimini kontrol eder, PER1 eksikliğinde safra asidi havuzu azalmış ve yağ emilimi

bozulmuştur (Ge ve diğ., 2023). Safra asitlerinin yağ emilimindeki bu rolü, A vitamini emilimini doğrudan kapsamaktadır; bağırsak lümeninde retinol esterlerinin hidrolizini gerçekleştiren retinol ester hidrolaz (REH) enzim ailesinin aktivitesi safra tuzlarına bağımlıdır ve safra tuzları olmaksızın retinol emilime hazır hale gelememektedir (Rigtrup ve Ong, 1992). Öte yandan bu ilişki tek yönlü değildir: A vitamini metabolitleri olan retinoik asitler, karaciğerde Farnesoid X Reseptörü (FXR) ile RXR'nın oluşturduğu heterodimer üzerinden safra asidi biyosentezini baskılayarak kendi bağırsak emilimlerini geri bildirim yoluyla düzenler (Schmidt ve diğ., 2010). Birincil safra asitleri karaciğerde sentezlenir, geçici olarak safra kesesinde depolanır ve besin alımıyla birlikte bağırsaklara salgılanır (Han ve diğ., 2015). Safra asidi sentezi belirgin sirkadiyen ritim gösterir ki insanlarda safra asidi metabolizmasının iki piki vardır: 13.00 [Zeitgeber zamanı (ZT7)] ve 21.00 (ZT15) saatlerindedir (He ve diğ., 2021). Besin yoluyla alınan A vitamininin etkili emilimi, safra asitlerinin yağda çözünme özelliklerine bağlıdır (Saeed ve diğ., 2017). Bu bilgiler değerlendirildiğinde, A vitamini takviyesinin safra asidi sentezinin pik yaptığı saatlere denk gelen öğünlerle alınmasının emilim etkinliğini arttırabileceği öngörülmektedir; ancak bu hipotezi doğrudan sınayan kontrollü bir insan çalışması mevcut değildir.

2.4.1.2. D Vitamini

D vitamini (kolekalsiferol), yağda çözünen ve vücutta hormon benzeri işlev gören bir vitamindir. Kalsiyum metabolizması, kemik mineralizasyonu, immün sistem düzenlemesi ve hücre proliferasyonunun kontrolü başta olmak üzere 900'den fazla genin ifadesini etkilediği bilinmektedir (Voltan ve diğ., 2023). Deri yoluyla sentezlenen veya dışarıdan alınan D vitamini biyolojik olarak inaktif bir ön maddedir ki aktif forma dönüşmesi için önce karaciğerde CYP2R1 enzimi aracılığıyla 25-hidroksivitamin D'ye ardından böbrekte CYP27B1 enzimi aracılığıyla biyolojik olarak aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüştürülmesi gerekmektedir (Şekil 2.8) (Charoenngam ve Holick, 2020).



Şekil 2.8: D vitaminin sentezi, kaynakları ve metabolizması (Wang ve diğ., 2024)

İnsanlarda D3 sentezinin Ultraviyole B'ye (UVB) bağımlı yapısı nedeniyle gün-gece ritmi izlediği gösterilmiştir, bu durum dermal D vitamini sentezinin doğası gereği gündüzle sınırlı bir sirkadiyen patern sergilediğini ortaya koymaktadır (Maissan ve Carlberg, 2025). D vitamini reseptörü (VDR) ve D vitaminini aktif forma dönüştüren 1α-hidroksilaz enziminin (CYP27B1) memelilerde sirkadiyen ritmin ana merkezi olan hipotalamustaki suprakiyazmatik çekirdekte eksprese edildiği bildirilmiştir (Zhu ve Yao, 2025). Özellikle SCN'de, VDR'nin sirkadiyen senkronizasyonu sağlayan VIP ve AVP nöronlarında bulunduğu kanıtlanmıştır (Cai ve diğ., 2025). Bir çalışmada D3 takviyesine yanıt veren 361 *in vivo* D vitamini hedef geninin 87'sinin sirkadiyen ekspresyon paterni sergilediği saptanmış ve bu genler arasında sirkadiyen ritmin temel düzenleyicilerinden *PER1* geninin öne çıktığı görülmüştür (Maissan ve Carlberg, 2025).

Kalsitriol [1α,25(OH)2D3], VDR aracılığıyla RXR ile heterodimer oluşturarak CLOCK/BMAL1 kompleksinin E-box'a bağımlı trankripsiyonel aktivasyonunu düzenler, bu mekanizma kalsitriolün moleküler saate negatif geri bildirim sağladığına işaret etmektedir (Gutierrez-Monreal ve diğ., 2014). Ek olarak D vitamininin sadece klasik 1,25(OH)2D3 formuyla değil, aynı zamanda CYP11A1 enzimi aracılığıyla sentezlenen 20-(OH)D3 gibi alternatif türevleriyle de sirkadiyen saat modüle ettiği gösterilmiştir. Bu alternatif türevler, moleküler saatteki ikincil geri bildirim döngüsünde rol alan RORα ve RORγ reseptörlerinin ters

(inverse) agonisti olarak işlev görerek genlerinin genliğini ve fazını ayarlayabilir (Vesković ve diğ., 2026). Kalsitriolün adipoz kökenli kök hücrelerde (ADSC) *BMAL1* ve *PER2* genlerinin sirkadiyen ekspresyonunu senkronize edebildiği ve serum şoku ile indüklenen sirkadiyen profile benzer bir patern oluşturduğu gösterilmiştir. D vitamini eksikliğinin sirkadiyen saati etkileyen Neuronal PAS Domain Protein 2 (*NPAS2)* ve *PER2* genlerinin ifadesini bozduğuna dair bulgular mevcuttur (Gutierrez-Monreal ve diğ., 2014).

Yağ içermeyen öğünde alınan D vitaminiyle kıyaslandığında yüksek yağlı öğünde alımın D vitamini düzeylerini 12 saat içinde %32 artırdığı gösterilmiştir, yağ içeren bir öğünle birlikte alım, takviyenin besinsel yağ içeren bir öğünle alınması gerektiği önerisine dayanak oluşturmaktadır (Dawson-Hughes ve diğ., 2015). D vitamini, ince bağırsakta safra tuzları tarafından misel yapıları içine alınarak enterositlerce absorbe edilir ve bu nedenle D vitamini emilimi safra asidi varlığına doğrudan bağımlıdır (Reboul, 2015). Nitekim safra asidi sentez bozukluğu olan hastalarda D vitamini emiliminin belirgin biçimde kısıtlandığı ve oral safra asidi replesman tedavisinin bu kısıtlamayı giderdiği klinik olarak gösterilmiştir (Ahmad ve diğ., 2019). Emilen D vitamini diğer yağda çözünen vitaminler gibi şilomikronlarla paketlenerek lenfatik sistemden sistemik dolaşıma taşınır (Wang ve diğ., 2024).

D vitamini, beyindeki nöronlarda TPH2 enzimini aktive ederek duygu durumunu düzenleyen serotonin üretimini artırken, bağırsaklar ve uyku döngüsünü yöneten epifiz bezi gibi dokularda bulunan TPH1 enzimini baskılayarak azaltır. Pineal bezin uyku hormonu olan melatonini üretebilmesi, TPH1 enzimi aracılığıyla sentezlenen serotonine bağlıdır ve bu enzim doğası gereği geceleri en yüksek aktiviteyi gösteren bir sirkadiyen ritme sahiptir. Bu nedenle, akşam veya gece geç saatlerde yüksek dozda D vitamini takviyesi alınması, pineal bezdeki TPH1 gen ekspresyonunu baskılar. TPH1'in baskılanması, melatonine dönüştürülecek olan ön madde (prekürsör) serotoninin üretilmesini engelleyerek gece melatonin salgısını düşürür ve sirkadiyen uyku ritmini bozabilir (Patrick ve Ames, 2014).

2.4.1.3. E Vitamini

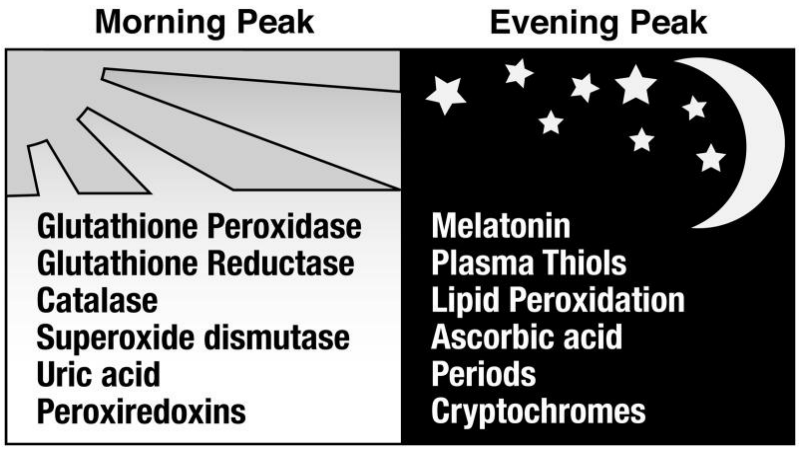
E vitamini (tokoferol), sekiz doğal formdan oluşan yağda çözünen bir vitamin ailesidir. Bu formların dördü tokoferol (α, β, γ, δ) dördü ise tokotrienol (α, β, γ, δ) yapısındadır. Bunlar arasında yalnızca α-tokoferol insan gereksinimlerini karşılayan biyolojik olarak aktif formdur (Henriksen ve Arnesen, 2023). E vitamini hücre zarlarını ve lipoproteinleri oksidatif hasara karşı koruyan lipofilik bir antioksidandır; gen ifadesinin düzenlenmesi, hücre

proliferasyonunun inhibisyonu ve bağışıklık sistemi modülasyonu başta olmak üzere çok sayıda antioksidan bağımsız biyolojik işlevi de mevcuttur (Chen ve diğ., 2025).

E vitamini şilomikronlara paketlenerek lenfatik sistem aracılığıyla sistemik dolaşıma katılır (Reboul, 2017). Karaciğere ulaşan şilomikron artıklarından alfa-tokoferol transfer proteini (α-TTP) tarafından selektif olarak seçilen α-tokoferol, çok düşük yoğunluklu lipoproteine (VLDL) dahil edilerek dolaşıma verilir, bu selektif bağlanma α-tokoferolün diğer tokoferol formlarına kıyasla dokularda belirgin derece yüksek birikilmesini açıklıyor (Schmölz ve diğ., 2016).

E vitamini metabolizması karaciğerde CYP4F2 ve CYP3A4 enzimleri tarafından yürütülen ω-hidroksilasyon adımıyla başlar, bu adımı beta-oksidasyon döngüleri izler, ve suda çözünür son metabolit, karboksietilhidroksiroman (CEHC) idrar yoluyla atılır α-tokoferol yalnızca zayıf bir şekilde metabolize edilirken diğer tokoferol formları büyük ölçüde CEHC'ye dönüştürülür (Brigelius-Flohé, 2003).

İnsanlarda lipid peroksidasyon ürünleri akşam saatlerinde zirve yaparken süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimatik antioksidanlar sabah saatlerinde en yüksek aktivitelerine ulaşmaktadır (Şekil 2.9) (Wilking ve diğ., 2013).



Şekil 2.9: Lipid peroksidasyon ile enzimatik antioksidanların pik yaptığı zamanlar (Wilking ve diğ., 2013)

ROS üretimi ve antioksidan savunma sisteminin zamansal koordinasyonu sirkadiyen saatin denetimi altındadır, BMAL1'in antioksidan savunmada merkezi rol oynadığı BMAL1 yetersizliğinin karaciğerde ROS düzeylerini belirgin biçimde artırdığı gösterilmiştir (Mezhnnina ve diğ., 2022). Oksidatif stresin kendisi de sirkadiyen saati geri beslemektedir. Reaktif oksijen türleri NPAS2/BMAL1 ya da CLOCK/BMAL1 heterodimer bağlanmasını

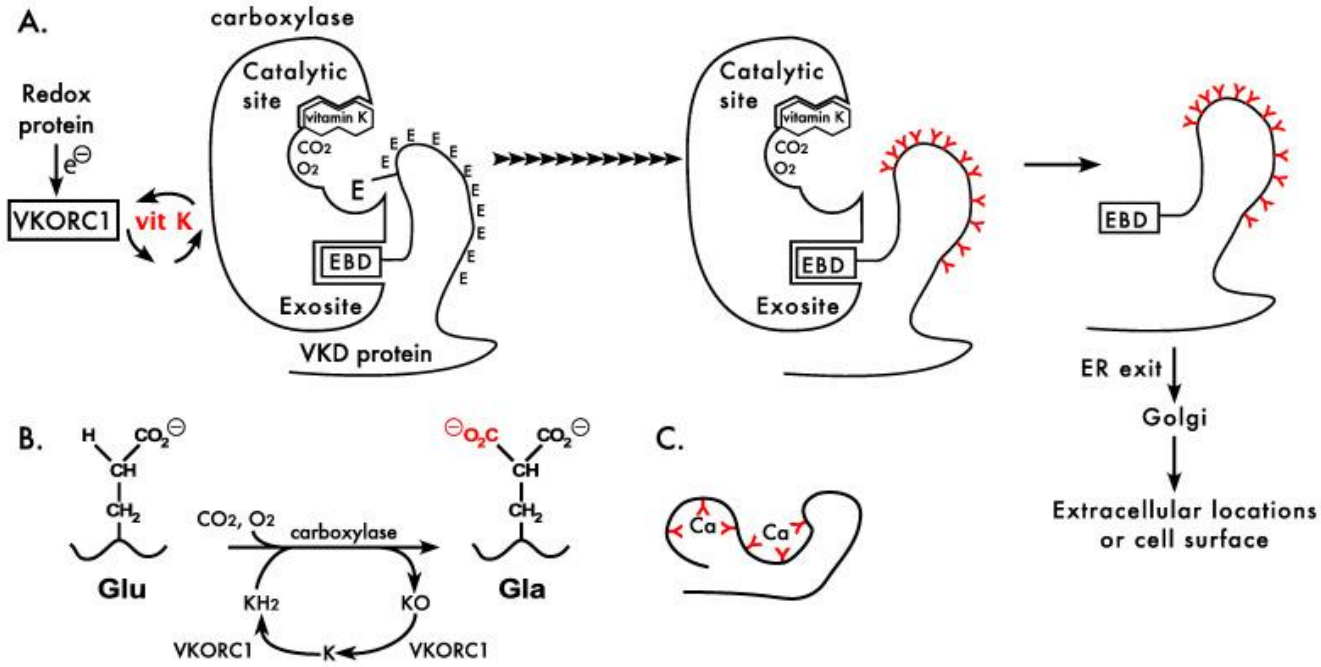
redoks-bağımlı mekanizmalar aracılığıyla doğrudan etkileyebilmektedir (Hardeland ve diğ., 2003).

Yirmi sağlıklı bireyin dahil edildiği randomize bir çalışmada katılımcılar 15 gün boyunca 300 mg/gün E vitamini alacak şekilde iki gruba ayrılmış; takviyeyi aç karna alan grupta plazma E vitamini düzeyleri %29 artarken akşam yemeğiyle birlikte alan grupta bu artış %84 olarak saptanmış ve yemekle alınan grubun lipit peroksit temizleme kapasitesinin de anlamlı biçimde yükseldiği görülmüştür (luliano ve diğ., 2001). E vitamini antioksidan etkisini özellikle lipid peroksit radikallerini süpürerek zincir yayılımını kırma yoluyla gösterdiğinden (Niki, 2021), oksidatif yükün sirkadiyen olarak en yüksek olduğu akşam saatlerinde biyolojik olarak en çok ihtiyaç duyulan döneminde bulunması kritik önem taşımaktadır (Wilking ve diğ., 2013).

2.4.1.4. K Vitamini

K vitamini doğal ortamda iki ana formda bulunur: Bitkiler tarafından sentezlenen filokinon (K1) ve bakteriler tarafından üretilen menakinonlardır (K2). K vitamini, kan pıhtılaşması, kalsiyum homeostazı, metabolik süreçler de dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde rol alan K vitamini bağımlı proteinlerin (VKDP'ler) translasyon sonrası karboksilasyonu için gerekli bir kofaktördür. K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörleri arasında protrombin (Faktör II), Faktör VII, Faktör IX ve Faktör X; kemik metabolizmasında etkin olan proteinler arasında ise osteokalsin ve matriks Gla proteini (MGP) bulunmaktadır (Dupuy ve diğ., 2025).

K1'in yarı ömrü oldukça kısa iken MK-7'nin yarı ömrü 72 saati aşmakta ve bu uzun yarı ömür MK-7'yi biyoyararlanım açısından K1'e kıyasla belirgin biçimde üstün kılmaktadır. Bundan dolayı MK-7 için belirgin bir sirkadiyen ritim gözlenememiştir (Du ve diğ., 2023). K vitamini vücutta sınırlı miktarda depolanır, aktif K vitamini düzeyini korumak için vitamin K epoksit redüktaz kompleks alt birimi 1 (VKORC1) enzimi aracılığıyla sürekli bir geri dönüşüm işletilir (Şekil 2.10) (Michaux ve diğ., 2018). Endoplazmik retikulumda VKORC1 enzimi K vitamini epoksitini aktif forma indirger ve γ-glutamil karboksilaz (GGCX) için kofaktör olarak K vitaminine bağımlı proteinlerin glutamat rezidülerini karboksile eder. Karboksilasyon sırasında açığa çıkan vitamin K epoksit, tekrar VKORC1 tarafından geri dönüştürülür (Berkner ve Runge, 2022).



Şekil 2.10: K vitamini döngüsü (Berkner ve Runge, 2022)

K vitamininin katabolizması CYP4F2 enzimi aracılığıyla gerçekleşir, E vitaminiyle paylaşılan bu metabolik yol K vitamininin dokudaki düzeyinin de CYP4F2'nin sirkadiyen aktivite değişkenliğinden etkilenebileceğine işaret etmektedir (Alvarellos ve diğ., 2015). Yüksek doz E vitamini kullanımı, kan pıhtılaşmasında görevli protrombin proteininin işlevini bozarak vücuttaki K vitaminini baskılar. Bu etkileşim K vitamininin bağırsaklardan emilimini azaltarak değil, doğrudan dokularda K vitaminine bağımlı enzimlerin çalışmasını veya vitamin K döngüsünü hücresel düzeyde engelleyerek gerçekleşir (Booth ve diğ., 2004). K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin (Faktör II, VII, IX, X) sıçanlarda incelendiği bir çalışmada 24 saatlik ritim izlediği ve bu faktörlerin aktivitesinin dinlenme fazında (gündüz) pik yaptığı, aktif fazda (gece) ise en düşük değerlere ulaştığı gösterilmiştir (Soulban ve Labrecque, 1989). İnsanlarda osteokalsin düzeylerinin sabah boyunca düştüğü, öğleden sonra ve akşam erken saatlerde yükseldiği ve gece boyunca pik değerlerine ulaştığı gösterilmiştir (Gundberg ve diğ., 1985).

2.4.2. Suda Çözünen Vitaminler

2.4.2.1. B6 Vitamini

B6 vitamini; piridoksal (PL), piridoksamin (PM), piridoksin (PN) ve bunların 5'-fosfat türevlerinden oluşan altı formlu suda çözünen bir vitamin grubudur. Bu formların tamamı vücutta piridoksal 5'fosfata (PLP) dönüştürülür ve PLP yaklaşık 160 enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak görev yapar (Stach ve diğ., 2021). PLP, aromatik L-aminoasit dekarboksilaz

(AADC) enziminin zorunlu kofaktörüdür, bu enzim 5-hidroksitriptofandan (5-HTP) serotonin ve L-DOPA'dan dopamin sentezini katalize eder. Serotonin melatoninin öncül maddesi olduğundan PLP dolaylı olarak melatonin biyosentezi için gereklidir (Cellini ve diğ., 2020).

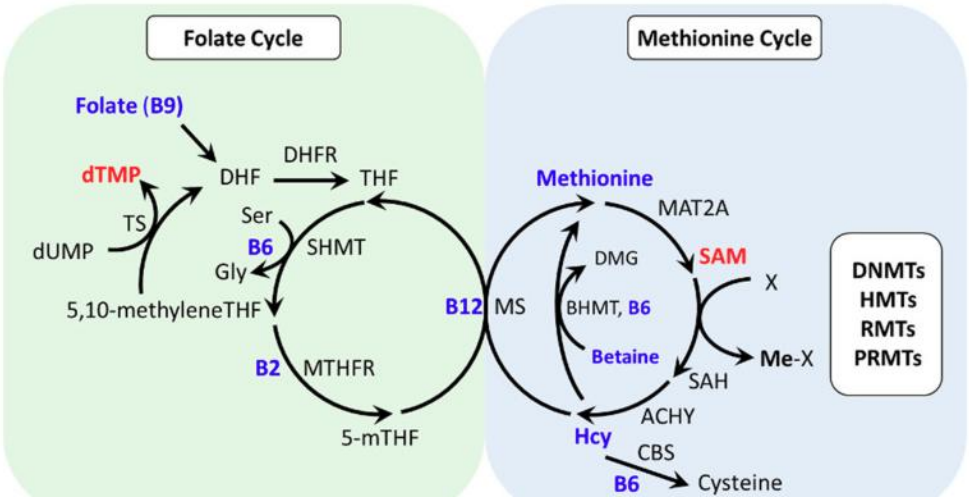
B6 vitamini alımının iyi uyku kalitesiyle ilişkili ve B6 vitamini alımının düşük olduğu bireylerde uyku kalitesinin daha kötü olduğu gözlemsel çalışmalarla gösterilmiştir. B6 vitamini takviyesinin melatonin salgısı ve uyku kalitesi üzerindeki etkisine ilişkin klinik çalışmalar tutarsız sonuçlar ortaya koymuştur, bir çalışmada piridoksin alımının melatonin salgısı üzerinde etkisiz olduğu bulunurken başka çalışmalarda B6 ile melatonin kombinasyonunun insomnia tedavisinde faydalı olabileceği ve plazma PLP düzeyinin uyku sorunlarıyla ters orantılı olduğu bildirilmiştir (Ge ve diğ., 2022).

Melatonin sentezi sırasıyla triptofandan serotonin, serotoninden melatonin zinciri üzerinden gerçekleştiğinden ve serotonin sentezinin gündüz saatlerinde güneş ışığıyla birlikte aktif olduğu göz önüne alındığında, sabah yemeğinde alınan triptofan ve B6 vitamini bu metabolik zinciri başından destekleyerek gece melatonin sentezine zemin hazırlayabilir (Wada ve diğ., 2013). Deneyimsel kanıtlar, yatmadan önce B6 vitamini takviyesinin rüyaların canlılığını ve hatırlanabilirliğini artırabileceğini göstermektedir. Yüz katılımcıyla yürütülen randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada katılımcılar beş gece boyunca yatmadan önce 240 mg piridoksin hidroklorür veya plasebo almış, ayrıca çeşitli B vitaminleri içeren bir B kompleks preparatı içeren deneysel bir koşulun da dahil edildi. B6 vitamini alan grubun rüya içeriği hatırlama miktarının plasebo grubuna kıyasla anlamlı biçimde arttığı saptanmıştır. Buna karşılık B kompleks grubundaki katılımcılar, kendi değerlendirmelerine göre uyku kalitelerindeki önemli ölçüde düşük ve uyanınca yorgunlukta önemli ölçüde artış gösterdiler (Adventure-Heart ve diğ., 2018). Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) verilerini kullanan iki örnekli Mendel randomizasyon çalışmasında, yüksek B6 vitamini metabolimasına sahip insanların akşam tipi kronotipi tercihiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (Zhang ve diğ., 2025). Rhesus maymunlarında pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme yöntemiyle yürütülen bir çalışmada intravenöz piridoksin uygulaması sonrasında corpus striatumda serotonin sentez hız sabitinin ortalama %20 oranında anlamlı biçimde arttığı saptanmış olup bu bulgu B6 vitaminin beyin serotonin sentezini *in vivo* koşullarda düzenleyici bir rol üstlendiğini göstermektedir (Hartvig ve diğ., 1995).

2.4.2.2. B12 Vitamini

B12 vitamini (kobalamin), suda çözünen ve hücresel metabolizmada özellikle DNA sentezi, metilasyon ve mitokondriyal işlevlerde kritik rol oynayan bir vitamindir. İnsanlar B12 vitaminini sentezleyemez, hayvansal kaynaklı besinler veya takviye yoluyla dışarıdan alınması zorunludur (Mucha ve diğ., 2024). B12 vitamininin yalnızca iki formu biyolojik olarak aktiftir: Metiyonin sentaz enziminin kofaktörü olan metilkobalamin (MeCbl) ve metilmalonil-Coa mutaz enziminin kofaktörü olan 5-deoksiadenosilkobalamin (AdoCbl). Siyanokobalamin, endüstriyel bakteri suşları tarafından üretilen ve hava stabilitesini iyileştirmek için üretim sırasında siyanodifiye (-CN grubun eklenmesi) edilen metabolik olarak aktif olmayan bir B12 vitamini formudur (Simonenko ve diğ., 2024).

B12 vitamini emilimi, mide parietal hücrelerinden salgılanan intrinsik faktör (IF) ile kompleks oluşturması ve bu kompleksin distal ileuma ulaştığında özel reseptörler aracılığıyla alınması yoluyla gerçekleşir. İntrinsik faktör bağımlı bu sistem, fizyolojik dozlarda emilimi sağlayan temel mekanizmadır (Kashyap ve diğ., 2024). Metilkobalamin, metiyonin sentaz enziminin kofaktörü olarak N5-metiltetrahidrofolattan homosisteini metiyonine dönüştürür (Mascarenhas ve diğ., 2022). Bu yolla S-adenozilmetiyonin (SAM) biyosentezine katkıda bulunur. SAM ise nükleik asitlerin, proteinlerin ve fosfolipitlerin metilasyonu dahil çok sayıda biyokimyasal reaksiyonda evrensel metil donörü olarak görev yapar (Şekil 2.11) (Jean-Michel ve diğ., 2020). SAM metil grubunu aktararak S-adenozilhomosistein'e (SAH) çevrilir. SAH, homosistein oluşturmak üzere hidrolize edilir. Hcy'nin metiyonine yeniden metilasyonu B12'yi kofaktör olarak kullanan metiyonin sentaz enzimi ve folat döngüü tarafından katalizlenir SAM/SAH oranı hücrenin metilasyon kapasitesinin göstergesidir (Lyon ve diğ., 2020).



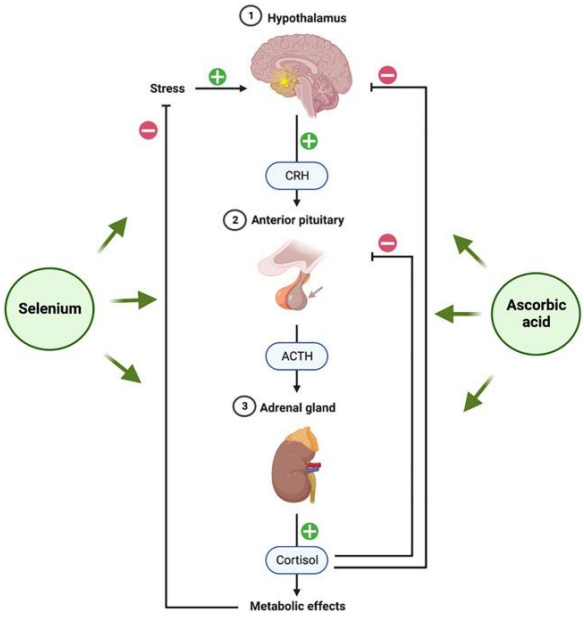
Şekil 2.11: Folat ve metiyonin döngülerinin şematik gösterimi (Lyon ve diğ., 2020)

Metil döngüsünün bozulmasının sirkadiyen ritmi doğrudan etkilediği gösterilmiştir. Metil döngüsünün farmakolojik inhibisyonuyla SAH birikimi sağlandığında test edilen tüm ökaryotik hücrelerde sirkadiyen periyot uzamış ve bu bağlantının evrimsel olarak korunduğu ortaya konmuştur (Fustin, 2022). B12 vitamini eksikliğinin SAM/SAH oranını (metilasyon potansiyelini) doğrudan düşürdüğü ve bu yolla gen promotör bölgelerinin hipometilasyonuna yol açtığı insan adipositlerinde gösterilmiştir. Bu bulgu B12 eksikliğinin metilasyon döngüsü üzerinden sirkadiyen ritmi sekteye uğratabileceğine işaret etmektedir (Adaikalakoteswari ve diğ., 2015).

Dokuz sağlıklı bireyin dahil edildiği plasebo kontrollü bir çalışmada dört hafta boyunca günlük 3 mg metilkobalamin aldı ve parlak ışığa maruz kaldı. Katılımcıların 24 saatlik plazma melatonin ritminin plasebo grubuna kıyasla 1.1 saat faz kayması gösterdiği bulundu ve ortalama 24 saatlik melatonin düzeyinin anlamlı biçimde düştüğü saptanmıştır. Bu bulgular, B12 vitaminin sirkadiyen saatin ışığa duyarlılığını artırarak insan sirkadiyen ritmini öne alabileceği olasılığını ortaya koymaktadır (Honma ve diğ., 1992). Yirmi sağlıklı bireyin dahil edildiği randomize bir çalışmada 14 gün boyunca 3 mg siyanokobalamin veya metilkobalamin alan her iki grubun sabah 07.00-11.00 saatleri arasında idrar melatonin düzeylerinde anlamlı düşüş gösterdiği ve metilkobalamin grubunda uyku süresinin anlamlı biçimde kısaldığı ve uyku kalitesi, konsantrasyon ile dinçlik hissinin plazma B12 düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Mayer ve diğ., 1996).

2.4.2.3. C vitamini

C vitamini (askorbik asit), insanları endojen olarak sentezleyemediği dolayısıyla dışarıdan alınması gereken suda çözünen bir vitamindir. Güçlü bir antioksidan olan C vitamini, bağışıklık sistemi modülasyonu, çeşitli biyosentetik ve gen düzenleyici enzimlerin kofaktörü olarak görev yapar. C vitamini, elektron bağışlama kapasitesi sayesinde önemli biyomolekülleri (protein, lipitler, karbonhidratlar ve nükleik asitler) oksidatif hasara karşı korur (Carr ve Maggini, 2017). Adrenal bezler, vücuttaki en yüksek C vitamini konsantrasyonuna sahip dokulardan biridir. ACTH uyarısına yanıt olarak kortizol salgılanmadan önce adrenal bezlerden yoğun C vitamini sekresyonu gerçekleştiği insan adrenal ven örneklerinde doğrudan gösterilmiştir (Şekil 2.12) (Padayatty ve diğ., 2007).



Şekil 2.12: HPA ekseni ve askorbit asitin rolü (Patani ve diğ., 2023)

C vitamini, 11β- hidroksilaz enziminin kofaktörü olarak deoksikortizolün kortizole dönüşümünü destekler ve kortizol tonunu fizyolojik düzeylerde tutar; stresin adrenal bezler üzerindeki etkisinin C vitamini sekresyonunu tetiklemesi, kortikosteroid sentezi için C vitamini gereksiniminin stres döneminde arttığına işaret etmektedir (Patani ve diğ., 2023). Plazma askorbik asit konsantrasyonunun akşam saatlerinde pik yapıp sabah saatlerinde en düşük değerlere ulaştığı gösterilmiştir. C vitamini, oksidatif stres belirteçlerinin akşam saatlerinde pik yapmasıyla eş zamanlı olarak sirkadiyen ritim izleyen antioksidan moleküller arasında yer almaktadır (Wilking ve diğ., 2013). Diyet vitamini alım zamanlaması ile kardiyovasküler hastalık ve tüm nedene bağlı mortalite arasındaki ilişkiyi inceleyen büyük ölçekli bir kohort çalışmasında, akşam saatlerinde C vitamini tüketen bireylerin kardiyovasküler hastalık nedeniyle ölüm riskinin en düşük düzeyde tüketenlere kıyasla %20 daha az olduğu saptanmıştır. Bunun ötesinde, sabah alınan C vitamini miktarının yalnızca %10'unun akşam alımına kaydırılmasının bile KVH kaynaklı ölüm riskini %5 azaltmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (Gu ve diğ., 2022). Kronik stres nedeniyle fonksiyonel hiperkortizolemi tanısı alan 69 kadın hastanın dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada, 2 ay boyunca günlük 1000 mg askorbik asit alan grubun plazma kortizol düzeylerinin anlamlı biçimde düştüğü saptanmıştır (Beglaryan ve diğ., 2024). C vitamini bağırsak emilimi doza bağlıdır. Günlük 30-180 mg alımda emilim oranı %70-90 iken günlük 1 gramı aşan dozlarda emilim oranı %50'nin altına düşmekte

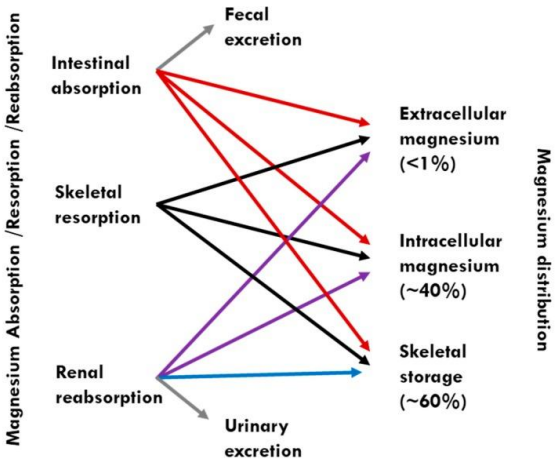
ve fazla miktarla idrarla atılmaktadır. Bu durum yüksek tek doz yerine günde birkaç kez düşük doz alımının biyoyararlanımı artırabileceğine işaret etmektedir (Choi ve diğ., 2025).

2.4.3. Mineraller

2.4.3.1. Magnezyum

Günümüzde magnezyum eksikliği, batı toplumlarında oldukça yaygın bir subklinik tablo haline gelmiştir (Fiorentini ve diğ., 2021). Epidemiyolojik verilere göre, Amerikalıların %68'i ve orta yaşlı Fransız yetişkinlerin %72'si önerilen günlük magnezyum miktarının altında tüketim yapmaktadır (Boyle ve diğ., 2017). Tarım uygulamalarındaki değişiklikler, rafine edilmiş gıdaların artışı ve suyun demineralizasyonu gibi faktörler nedeniyle, son yüzyılda Amerika'daki günlük magnezyum alımının 500 mg/gün seviyelerinden 175-225 mg/gün seviyelerine kadar düştüğü ve yetişkinlerin yaklaşık %50'ının yetersiz magnezyum aldığı bildirilmiştir. Bu kronik ve subklinik eksiklik, serum seviyelerine her zaman net olarak yansımasa da, hücre içi depoların ve kemik rezervlerinin tükenmesine neden olarak hücresel enerji metabolizması sorunlarına ve uyku bozukluklarına doğrudan zemin hazırlamaktadır (Fiorentini ve diğ., 2021).

Magnezyum (Mg^{2+}) insan vücudunda miktarca dördüncü en bol bulunan mineraldir. 600'den fazla enzimde reaksiyonun kofaktör veya aktivatör olarak görev yapan magnezyum; enerji metabolizması, DNA ve RNA sentezlerinde, kas kasılması ve sinir iletimi başta olmak üzere sayısız biyolojik süreçte kritik rol üstlenir. İnsan vücudundaki magnezyum öncelikle hücre içi alanda (%40) veya kemiklerde ve dişlerde (%60) bulunur. Toplam vücut magnezyumunun yaklaşık %0.3'ünün serumda bulunması vücuttaki toplam magnezyum seviyelerinin güvenilir bir göstergesi değildir (Şekil 2.13) (Razzaque, 2018).



Şekil 2.13: Vücuttaki toplam magnezyum dengesi (Razzaque, 2018)

Magnezyum, doğal bir N-metil-D-aspartik asit (NMDA) antagonisti ve gama-aminobütirik asit (GABA) agonisti olarak uyku düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır (Dasdelen ve diğ., 2022). Merkezi sinir sisteminde GABA-A reseptör aktivitesi potansiyelize ederek inhibitör nörotransmisyonu artırır, nöronal uyarılabilirliği düzenler ve gevşemeyi destekler (Rawji ve diğ., 2024). Magnezyumun serotonin N-asetiltransferaz (AANAT) aktivitesini artırdığı ve bu yolla melatonin sentezi için kritik öneme sahip bir enzimi desteklediği bildirilmiştir ayrıca magnezyum, serotonin ve melatonin sentezi ile fizyolojik düzeyde etkileşim içindedir (He ve diğ., 2025).

Magnezyum takviyesinin etkinliğini etkileyen temel faktörlerden biri, alınan kimyasal formudur. Magnezyum takviyeleri, moleküler yapılarına göre biyoyararlanım açısından büyük farklılıklar gösterir. Magnezyum takviyeleri genel olarak organik ve inorganik bileşikler olarak sınıflandırılır. Magnezyum sitrat, glisinat, laktat veya malat gibi organik formlar, amino asitler veya organik asitler gibi organik moleküllere şelatlanmış magnezyum içerir. Bu formlar genellikle daha çözünür ve daha yüksek biyoyararlanıma sahiptir. Magnezyum oksit, sülfat veya klorür gibi inorganik formlar ise inorganik tuzlara bağlıdır ve daha düşük çözünürlük ve emilim oranlarına sahiptir. Magnezyum takviyelerinin kimyasal bileşimi dolayısıyla biyoyararlanımı ve fizyolojik etkinliği doğrudan etkiler (Cepeda ve diğ., 2025).

İntraselüller magnezyum konsantrasyonunun ökaryotik hücrelerde belirgin sirkadiyen osilasyon sergilediği gösterilmiştir. Magnezyum iyonlarının nükleozit trifosfat (NTP) kofaktörleri olarak rolü göz önüne alındığında magnezyum ritimleri hücresel biyokimyayı dinamik olarak ayarlamak ve dünyanın dönüşü tarafından hücre fizyolojisine yükselenen farklı metabolik talepleri öngörmek için günlük döngü boyunca etkili bir yol sağlar (Van Ooijen ve diğ., 2016). Magnezyumun hücresel zamanlama üzerindeki etkisi kısmen BMAL1'in magnezyum taşıyıcı protein TRPM7'nin (magnezyum-kalsiyum dengesini sağlayan bir iyon kanalı) ekspresyonunu düzenlemesi üzerinnden gerçekleşmektedir, serbest intrasellüler magnezyum konsantrasyonundaki günlük dalgalanmaların hücresel enerji harcamasını düzenleyebildiği ve kan-beyin bariyeri taşıyıcılarını etkileyebildiğini göstermiştir. Dinlenme dönemlerinde BMAL1 düşüktür, bu da TRPM7 seviyesini ve dolayısıyla kan-beyin bariyerindeki serbest magnezyum seviyesini düşürür (Zhang ve diğ., 2021).

46 yaşlı denek üzerinde çift kör randomize bir klinik çalışması yapıldı. Denekler rastgele magnezyum veya plasebo grubuna ayrıldı ve 8 hafta boyunca günlük 500 mg magnezyum veya

plasebo aldı. Plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, deney grubunda uyku süresi, uyku verimliliği, melatonin konsantrasyonunda istatiksel olarak anlamlı artışlara yol açarken; uykuya dalma süresinde ve serum kortizol konsantrasyonunda anlamlı bir azalmaya neden oldu (Abbasi ve diğ., 2012).

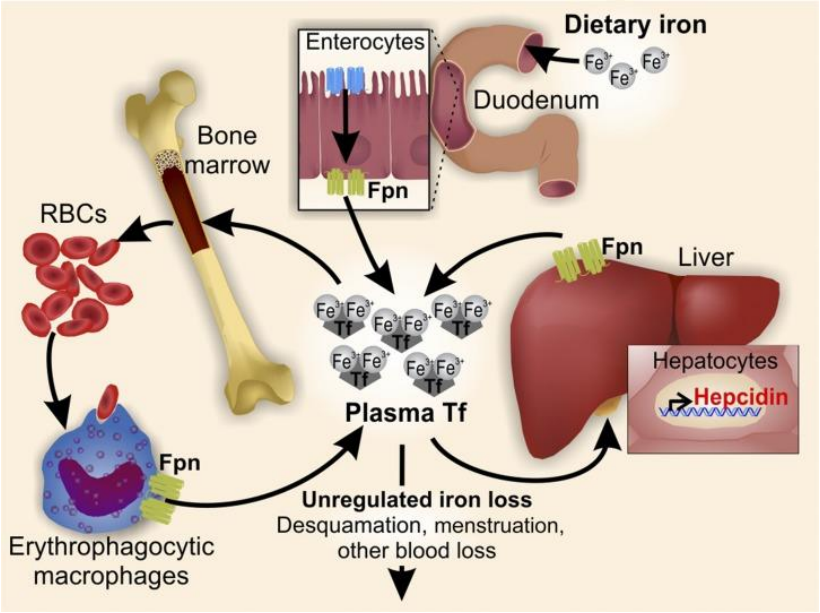
Magnezyumun uyku kalitesini artırıcı etkileri, doğrudan bir sedatif (uyku ilacı) olmasından ziyade sirkadiyen ritmi, hücre içi enerji dengesini ve otonomik sinir sistemini düzenlemesinden kaynaklanmaktadır (Schuster ve diğ., 2025). Bu nedenle magnezyumun sabah saatlerinde alınması istenmeyen bir gündüz uykululuğuna yol açmaz; aksine ATP'nin bir kofaktörü olarak hücresel enerjiyi optimize ederek gündüz zindeliğini ve bilişsel performansı destekler (He ve diğ., 2025).

Randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada, hücre zarından ve kan-beyin bariyerinden geçişi yüksek olan magnezyum L-treonat formunun; biri sabah, diğeri akşam (yatmadan 2 saat önce) olmak üzere günde iki doza bölünerek (toplam 2 gram) uygulanması incelenmiştir. Çalışma sonucunda, sabah alınan dozun herhangi bir sersemlik yaratmadığı; aksine çalışma belleği, genel bilişsel performans, görsel-motor el-göz koordinasyonu ve reaksiyon süresinde anlamlı iyileşmeler sağladığı kanıtlanmıştır. Akşam alınan doz ise, doğrudan otonomik sinir sistemine etki ederek uyku sırasında ortalama dinlenik kalp atış hızını düşürmüş ve parasempatik aktivitenin (gevşemenin) önemli bir göstergesi olan kalp atış hızı değişkenliğini (HRV - RMSSD) anlamlı düzeyde artırmıştır. Bu veriler, magnezyum takviyesinin gün içine bölünmüş sabah ve akşam dozları halinde uygulanmasının, hem gündüz bilişsel işlevleri hem de biyolojik gece fazındaki fizyolojik rahatlamayı eşzamanlı olarak destekleyen ideal bir strateji olduğunu göstermektedir (Lopresti ve Smith, 2025).

2.4.3.2. Demir

Demir (Fe), insan vücudunda oksijen taşınması, bağışıklık, hücre bölünmesi ve farklılaşması ile enerji metabolizması dahil çok sayıda vücut fonksiyonuna katılması nedeniyle yaşamsal öneme sahip esansiyel bir elementtir. Demir homeostazı, insanlarda aktif atılım mekanizmaları bulunmadığından esas olarak bağırsak emilimi tarafından kontrol edilmektedir bu nedenle verimli bağırsak demir biyoyararlanımı demir eksikliği anemisi riskini azaltmak için zorunludur (Piskin ve diğ., 2022). Demir homeostazı, karaciğer tarafından üretilen hepsidin peptit hormonu aracılığıyla düzenlenir. Hepsidin, etkilerini reseptörü olan ferroportin aracılığıyla göstererek demiri geri dönüştüren veya depolayan hücrelerden demir salınımını

kontrol ederek plazma demir konsantrasyonlarını düzenler. Hepsidin hormonu; bağırsak enterositleri, geri dönüşüm makrofajlarında ve hepatositler de dahil olmak üzere ferroportin konsantrasyonlarını düzenleyerek demir emilimini kontrol eder. Hepsidin düzeylerinin yüksek olması diyetle alınan demir emilimini azaltır. Buna karşılık vücudun demir ihtiyacının arttığı durumlarda hepsidin düzeylerinin baskılanması diyetten demir emiliminin artmasına olanak tanır (Şekil 2.14) (Sangkhae ve Nemeth, 2017).



Şekil 2.14: Vücuttaki demir homeostazı (Sangkhae ve Nemeth, 2017)

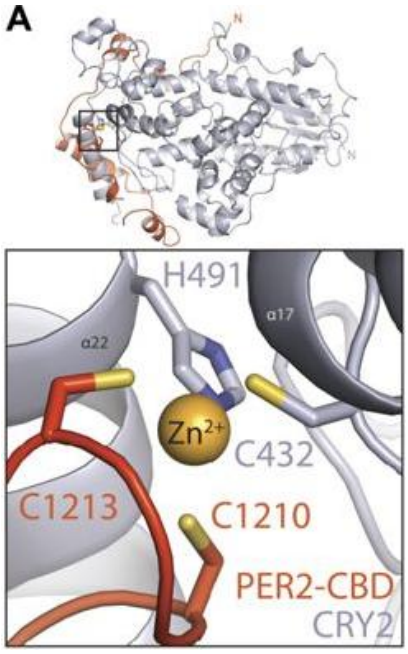
Hepsidin ekspresyonu ve demir homeostazı belirgin bir sirkadiyen ritim sergilemektedir. Hepsidin düzeyleri karanlık döngü boyunca artarak aydınlık döngünün başlangıcında (ZT 0) pik yaparken sonrasında aydınlık döngüde (ZT 4) dip yaptığı görülmektedir. Bu ritmin *BMAL1* ve *PER1* gibi temel sirkadiyen saat genlerinden bağımsız olarak melatonin tarafından düzenlendiği gösterilmiştir. Melatoninin bu düzenleyici etkisini, karaciğer hücrelerinde (hepatositlerde) yüksek oranda ifade edilen MT1 reseptörüne bağlanıp c-Jun N-terminal kinase (JNK) sinyal yolunu aktive ederek gerçekleştirir ve böylece hepsidinin doğrudan sentezlenmesini sağlar (Park ve diğ., 2022). Serum demiri ve transferrin satürasyonu (TSAT) (kandaki demirin transferrine ne oranda bağlı olduğunu belirtir) belirgin sirkadiyen ritim sergilemekte olup bu ritimlerin karaciğerdeki transferrin reseptörü TFR1 ve geni (*TFRC*) ekspresyonundaki sirkadiyen dalgalanmalarla bağlantılı olduğu ve BMAL1 nakavt farelerde bu ritimlerin ortadan kalktığı gösterilmiştir (Bennett ve diğ., 2024).

Vücudun demir emilimini baskılayan hepsidin hormonundaki akut artışın normale dönmesine olanak tanımak için ve demir takviyelerinden en yüksek verimi almak için ilacı her gün veya günde iki doz yerine gün aşırı ve 40-80 mg gibi düşük dozlarda kullanmak en iyi yöntemdir. Bu şekilde kullanım vücudun demiri emme oranını en üst düzeye çıkarırken, emilemeyen fazla demirin yol açabileceği mide bulantısı veya kabızlık gibi istenmeyen yan etkileri de önemli ölçüde azaltır (Moretti ve diğ., 2015). Dozaj sıklığına ek olarak, takviyenin gün içindeki zamanlaması ve diyet faktörleri de demir biyoyararlanımını doğrudan etkiler. Hepsidin seviyelerinin sabah saatlerinde en düşük seviyede olup öğleden sonraya doğru artış göstermesi nedeniyle, demir takviyelerinin sabah erken saatlerde alınması emilimi maksimize etmek için daha uygundur (Attwell ve diğ., 2023). Ayrıca diyetle alınan polifenoller (çay, kahve, kakao) ve fitatlar (tahıllar) gibi inhibitörler bağırsak lümeninde demirle çözünmez kompleksler oluşturarak emilimi engeller (Piskin ve diğ., 2022). Örneğin, demir takviyesinin sadece kahve ile birlikte tüketilmesi emilimi %54 oranında düşürebilmekte; polifenol ve fitat içeren bir kahvaltıyla beraber alınması ise emilimi %66 oranında azaltmaktadır (von Siebenthal ve diğ., 2023). Bu nedenle demir takviyelerinin kahve, çay veya yemeklerden bağımsız olarak kesinlikle aç karna alınması önerilmektedir. Emilimi artıran en önemli faktör ise takviyenin C vitamini (askorbik asit) ile eş zamanlı alınmasıdır; çünkü C vitamini, demiri ferrik ($Fe3+$) formdan enterositler tarafından emilebilen ferröz ($Fe2+$) formuna indirger (Piskin ve diğ., 2022). Ancak bu etkinin sağlanması için farmakolojik düzeyde yüksek dozlara gerek yoktur. Yakın tarihli araştırmalar, demir takviyesinin 80 mg gibi düşük dozda bir C vitaminiyle alınmasının emilimi %30 oranında artırdığını, C vitamini dozunu 500 mg'a çıkarmanın ise emilime istatistiksel olarak ek bir fayda sağlamadığını göstermiştir (von Siebenthal ve diğ., 2023).

2.4.3.3. Çinko

İnsan vücudunda en bol bulunan ikinci eser element olan çinko, hücresel düzeyde birçok biyolojik sürecin merkezinde yer alan iki değerlikli bir katyondur. Biyokimyasal olarak çinko, 300'den fazla enzimin ve 1000'den fazla transkripsiyon faktörünün çalışması için zorunlu bir kofaktördür. Çinkonun bu yapısal görevinin en belirgin yansıması, hücrede DNA replikasyonu ve transkripsiyon düzenlemesi gibi temel mekanizmalarda anahtar rol oynayan "çinko parmağı" (zinc finger) proteinleridir (Cherasse ve Urade, 2017). Çinkonun proteinlere kazandırdığı bu özgün molekülleri mimari, memeli sirkadiyen saatinin çalışmasında da doğrudan görev alır. CLOCK ve BMAL1 transkripsiyonel aktivatörleri baskılayan PER ve CRY proteinleri, merkezinde bir çinko iyonunun koordine edildiği, moleküller arası bir çinko parmağı (CCCH)

tipi sayesinde birbirine kenetlenir. Bu yapı sirkadiyen ritmin devamlılığı için sirkadiyen baskılayıcı kompleksin arasındaki bağı güçlendiren bir "moleküler kilit" görevi görmektedir (Şekil 2.15). Çinkoyu koordine eden bu protein yapısındaki eksiklikler, moleküler kenetlenmeyi zayıflatarak sirkadiyen ritim döngülerinde bozulmalara yol açmaktadır (Nangle ve diğ., 2014).



Şekil 2.15: CCCH-tipi çinko parmak yapısının şematik göstserimi (Nangle ve diğ., 2014)

Çinko takviyesinin etkinliği, sirkadiyen ritim ve uygulaması zamanlaması ile doğrudan ilişkilidir. Beyinde bir nöromodülatör olarak işlev gören çinko, özellikle Non-REM (NREM) uykusunun (yavaş dalga uykusu) miktarını ve kalitesini artırıcı etkilere sahiptir Cherasse ve Urade, 2017). Çinkonun bu uyku tetikleyici etkisi, uyku döngüsünü düzenleyen glutamat ile GABA nörotransmitterlerinin metabolizmasını modüle etmesine dayanır (Jazinaki ve diğ., 2024). Beyindeki glutamaterjik nöronların veziküllerinden salgılanan çinko, uyarıcı nitelikteki NMDA reseptörlerini doza bağlı olarak bloke eder (Smart ve diğ., 2004). Bununla birlikte çinko, lateral hipotalamusta uyanıklığı sağlayan oreksin nöronlarını baskılayan glisinerjik sistemi de uyararak uykuya geçişi kolaylaştıran hücresel bir ortam yaratır (Cherasse ve Urade, 2017). Çinkonun GABA reseptörleri ile etkileşimi de GABA salınımını senkronize ederek inhibitör (baskılayıcı) sinaptik iletimi güçlendirir (Smart ve diğ., 2004).

Hayvan modellerinde yapılan araştırmalar, çinkonun uyku tetikleyici etkisinin uygulandığı sirkadiyen faza göre değişiklik gösterdiğini kanıtlamıştır. Örneğin, gece aktif olan

farelere karanlık fazın (uyanıklık ve aktivite döneminin) başlangıcında çinko verildiğinde hayvanların doza bağlı olarak NREM uyku miktarları önemli ölçüde artmıştır. Ancak aynı miktarda çinko, farelerin zaten uyuma eğiliminde oldukları gündüz (aydınlık) saatlerinde verildiğinde fizyolojik uyku sürelerinde herhangi bir artış gözlenmemiştir. Bu durum çinkonun benzodiyazepinler gibi zorla uyku indükleyen klasik bir sedatif olmadığı aksine sirkadiyen düzenleyiciler üzerinden etki göstererek doğal sınırları aşmayan fizyolojik bir uyku sağladığını göstermektedir. Ayrıca, klasik uyku ilaçları (benzodiyazepinler) NREM uykusunun güç yoğunluğunu (power density) düşürerek fizyolojik olmayan ve kalitesiz bir uykuya neden olurken; çinko takviyesi ile artan NREM uykusunun, doğal fizyolojik NREM uykusu ile tamamen aynı özellikleri korur (Cherasse ve Urade, 2017).

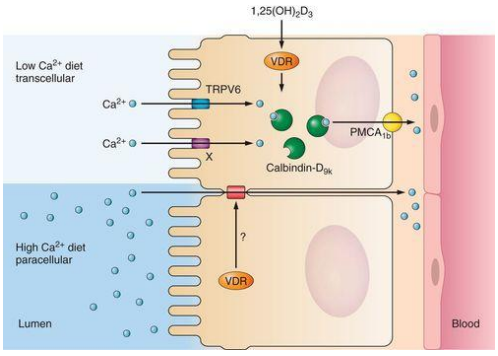
Kan-beyin bariyerinin, çinkoya karşı geçirgenliği değişkendir; plazmadaki çinko konsantrasyonu belirli bir eşiği aştığında bariyerin geçirgenliği aniden artar ve çinko hızla merkezi sinir sistemine geçer. Tıpkı kanda olduğu gibi, merkezi sinir sisteminin belirli bölgelerindeki lokal çinko konsantrasyonlarının da gün içinde sirkadiyen bir dalgalanma gösterdiği ve uykunun bu sayede regüle edildiği hipotez edilmektedir. İnsan plazmasındaki çinko seviyeleri de kendi içinde sirkadiyen bir ritim izler; çinko konsantrasyonu sabahları zirve yaparken, akşamları en düşük seviyelere iner. Akşam saatlerinde plazma çinko seviyelerinin fizyolojik olarak en düşük noktada olması, yatmadan önce dışarıdan alınan çinko takviyesinin kanda ani bir konsantrasyon artışı yaratarak kan-beyin bariyerinin geçirgenlik eşiğini hızla aşmasını kolaylaştırır. Bu nedenle, çinkonun sirkadiyen bir regülatör olarak merkezi sinir sistemine geçişini ve nöromodülatör etkisini maksimize etmek için akşam saatlerinde alınması optimum zamanlama olarak öne çıkmaktadır. Diyetle alınan çinko miktarı ile uyku alışkanlıkları arasında güçlü bir korelasyon bulunmaktadır; 5 saatten az uyuyan kısa uyuyucuların, normal veya uzun uyuyanlara kıyasla çok daha az çinko tükettiği saptanmıştır. Ayrıca uykusuzluk çeken yetişkinlerde melatonin ve magnezyum ile birlikte veya istiridye gibi doğak kaynaklardan akşam saatlerinde alınan çinko takviyelerinin uykuya dalma süresini (uyku latansını) belirgin şekilde kısalttığı ve genel uyku verimliliğini artırdığı klinik deneylerle gösterilmiştir (Cherasse ve Urade, 2017). Diyetleriyle yeterli çinko ihtiyacını karşılayan ve mineral eksikliği bulunmayan sağlıklı bireylerde yatmadan önce alınan akut çinko takviyesinin uyku kalitesini veya ertesi günkü performansı iyileştirmediğini göstermektedir. Bu durum çinkonun uyku mimarı üzerindeki olumlu etkilerinin büyük ölçüde kişinin mevcut çinko rezervlerine bağlı olduğunu vurgulamaktadır (Gallagher ve diğ., 2024). Vücutta uzun süreli bir çinko deposu bulunmadığı için, biyolojik fonksiyonlar sürekli dışarıdan alınan çok küçük ve

anlık değişime duyarlı bir çinko havuzuna bağımlıdır. Bu nedenle, çinko eksikliği durumunda takviyelere klinik yanıt (enzimlerin yeniden sentezlenmesi vb.) birkaç gün gibi çok kısa sürede alınırken, günlük alımı ve hücresel havuzu zaten doymuş olan sağlıklı popülasyonlarda akut takviyenin ilave bir uyku iyileşmesi sağlamaması beklenen bir fizyolojik tablodur (King, 2011). Dolayısıyla halihazırda vücudunda çinko eksikliği bulunmayan popülasyonlarda dışarıdan takviyenin uyku üzerinde ilave bir fayda sağlamadığı sonucuna varılmaktadır (Gallagher ve diğ., 2024).

2.4.3.4. Kalsiyum

Kalsiyum (Ca^{2+}), insan vücudunda miktarca en bol bulunan mineraldir ve hücre sinyalleşmesi, nöral iletim, kas fonksiyonu, kan pıhtılaşması, membran düzenlenmesi ve salgı süreçleri gibi sayısız fizyolojik işlem için zorunludur. Vücutta toplam kalsiyumun %99'u iskelette hidroksiapatit olarak depolanır ve ihtiyaç duyulduğunda seruma salınır, iskelet dışı bileşen ise sadece %1'ini oluşturur (Battafarano ve diğ., 2022).

Kalsiyum emilimi, D vitamini ile güçlü bir etkileşim içindedir. Kalsitriol (aktif D vitamini formu), bağırsaklarda apikal membrandaki TRPV6 kalsiyum kanalı ile hücre içi kalsiyum bağlayıcı protein olan kalbindin-D9k sentezini uyararak transselüler kalsiyum transportunu artırır (Şekil 2.16) (Christakos ve diğ., 2016).



Şekil 2.16: Kalsiyum transportunun şematik gösterimi (Christakos ve diğ., 2016)

Kalsiyum alımı sadece iskelet sağlığı için değil, vücut kompozisyonu için de önemlidir; diyetle alınan kalsiyumun kadınlarda yağ kütlesi ile ters, erkeklerde ise yağsız kütle ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (Caffarelli ve diğ., 2025). SCN nöronlarında intraselüler kalsiyum konsantrasyonu, belirgin sirkadiyen osilasyonlar sergiler ve bu dinamik akış, sirkadiyen saatin çalışmasını sağlayan çekirdek genlerinin *(BMAL1, CLOCK ,PER, CRY*) transkripsiyonu için

hayati bir düzenleyicidir (Zheng ve diğ., 2023). Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II Delta (CaMKIIδ) enziminin BMAL1 proteinini fosforile etmesi biyolojik saatin gücünü artırır, bu mekanizmanın orta yaşlı farelerde gün içindeki enerji dengesini ve uyku kalitesini belirgin biçimde iyileştirdiği gösterilmiştir (Li ve diğ., 2022).

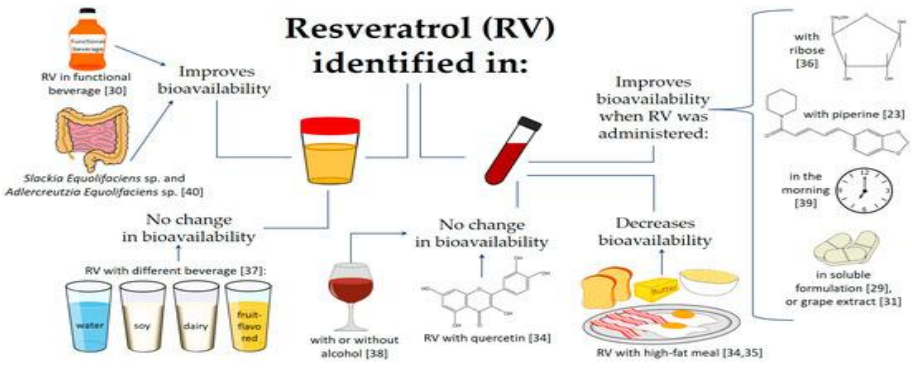
Kemik dokusu, osteoblastların kemik yapımı ve osteoklastların kemik yıkımı süreçleriyle sürekli yeniden şekillenen metabolik olarak aktif bir organdır (Luo ve diğ., 2021). Bu döngü sirkadiyen bir ritim izler; kemik rezorpsiyonu gece saatlerinde artış gösterek gündüz nadir (en düşük) seviyelere iner (Hettiarachchi ve diğ., 2019). Kemik yıkım biyobelirteci olan CTX, insanlarda normal beslenme koşullarında gece yükselip öğleden sonraları (12.00-16.00) düşen bir günlük ritme sahiptir ve bu genlik açlık durumunda daralır (Luo ve diğ., 2021). Kemik yeniden şekillenmesinin gece saatlerinde pik yapması, besin takviyelerinin zamanlamasının önemini ortaya koymaktadır. Postmenopozal osteopenik kadınlarda yürütülen randomize kontrollü çalışmalarda yatmadan önce (geç akşam saatlerinde) alınan kalsiyum ve D vitamini takviyeli süt bazlı protein matrisinin (MBPM), kemik döngüsü üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Gece alınan bu takviye, paratiroid hormon (PTH) seviyelerindeki gece artışını baskılamış ve CTX düzeyini %23 ila %32 oranlarında anlamlı ölçüde düşürürken, kemik formasyon belirteci P1NP'yi artırmış veya korumuştur. Bu nedenle takviyelerin sirkadiyen ritme uyumlu şekilde gece verilmesi kemik yıkımını frenlemede oldukça etkili bir stratejidir (Norton ve diğ., 2022).

2.4.4. Fitokimyasallar ve Diğer Biyoaktif Bileşikler

2.4.4.1. Resveratrol

Resveratrol, üzüm kabuğu, orman meyveleri ve yer fıstığı gibi bitkilerde doğal olarak bulunan ve vücutta hücresel düzeyden başlayarak genel sağlığa kadar çok yönlü faydalar sağlayan güçlü bir polifenoldür (Ramirez-Garza ve diğ., 2018). Resveratrolün sağlığa faydalarının temelinde, vücudun biyolojik saati olan sirkadiyen ritmi ve metabolizmayı hücresel düzeyde senkronize etme yeteneği yatar (Spaleniak ve Cuendet, 2023). Bunu büyük ölçüde SIRT1 enzimini aktive ederek yapar (Ramirez-Garza ve diğ., 2018). SIRT1, sirkadiyen saatin ana proteini olan BMAL1'i aktive ederek vücudun metabolik, inflamatuar ve antioksidan süreçlerini düzenler (Spaleniak ve Cuendet, 2023). Örneğin kas hücrelerinde resveratrol, yüksek glikoz varlığında SIRT1-AMPK-Protein Fosfataz 2A (PP2A) eksenini aktive eder, bu da biyolojik saatin ritmini öne çeker ve kas gelişimi için kritik olan miyogenin ifadesini artırır ve kas dokusunun gelişimini uyarır (Avital-Cohen ve diğ., 2024).

Resveratrolün sirkadiyen ritim ve hücresel yollar üzerindeki bu etkisi, çeşitli kronik rahatsızlıklar için umut verici sonuçlar sunmaktadır: Parkinson hastalığı modellerinde (6-OHDA nörotoksini ile oluşturulan), saat moleküllerinin ve antioksidan savunmanın bozulduğu görülmüştür. Resveratrol, SIRT1-BMAL1 yolunu aktive ederek azalan saat proteinlerini onarmış, bozulmuş antioksidan aktiviteyi tersine çevirdiği görülmüştür (Wang ve diğ., 2018). Alzheimer hastalarında ise nöroenflamasyonu dengeleyip, beyin-omurilik sıvısındaki amiloid-beta gibi biyobelirteçleri azaltabildiği görülmüştür. Yüksek yağlı diyetin veya serbest yağ asitlerinin neden olduğu sirkadiyen bozulmaları ve insülin direncini, kalori kısıtlamasını taklit ederek SIRT1 ve AMPK üzerinden geri çevirebilir. Glikoz ve lipit metabolizmasını iyileştirir, diyabetik veya sistolik kan basıncını düşürüp insülin duyarlılığını artırabilir (Ramirez-Garza ve diğ., 2018). Ayrıca yaşlı lemurlar üzerinde yapılan bir çalışmada, resveratrolün yaşa bağlı motor aktivite düşüşünü engellediği, genç bireylerdeki gibi canlılığı geri getirdiği ve uyku-uyanıklık döngülerini (metabolizmasının iyileşmesine bağlı olarak) düzenlediği tespit edilmiştir (Spaleniak ve Cuendet, 2023). Tüm bu *in vitro* ve hayvan modeli başarılarına rağmen, resveratrolün insanlarda klinik olarak tam etkisini gösterememesinin ana nedeni biyoyararlanımının %1'den bile az olmasıdır. Ağız yoluyla alındığında bağırsaklardan emilim oranı %75 gibi oldukça yüksek bir seviyede olsa da, karaciğerde ve bağırsaklarda çok hızlı bir şekilde "Faz II" metabolizmasına (glukuronidasyon ve sülfasyon) uğrayarak sülfat ve glukuronid formlarına dönüşür ve vücuttan hızla atılır. Ayrıca bağırsak mikrobiyatası da bu metabolizmada rol oynar ve onu dihidroresveratrol gibi farklı bileşenlere parçalar. Dozu 5 grama kadar çıkarmak veya ardışık dozlar vermek bile kanda dolaşan saf resveratrol miktarını dramatik şekilde artırmamıştır (Walle, 2011). Biyoyararlanımı artırmak için karabiberden elde edilen piperin veya bir diğer polifenol olan kuersetin ile birlikte almak umut vericidir. Bu maddeler, resveratrolü hızla parçalayan enzimleri ve onu hücre dışına atan pompaları inhibe ederek emilimi ve etkinliği artırabilir (Şekil 2.17) (Vesely ve diğ., 2021).



Şekil 2.17: Biyoyararlanım ve farmakokinetik (Ramirez-Garza ve diğ., 2018)

Biyoyararlanımı artırmak için resveratrolün uygulanması için en uygun zaman sabahtır. Resveratrolün emilim hızının, açlık koşullarına kıyasla yiyecek varlığında önemli ölçüde geciktiğini göstermiştir. Bununla birlikte genel biyoyararlanım üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır (Vesely ve diğ., 2021).

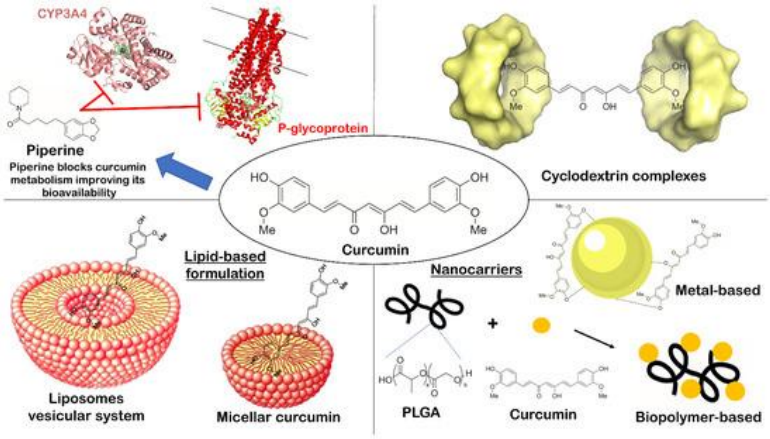
2.4.4.2. Kurkumin

Zerdeçal (*Curcuma longa*) rizomundan elde edilen sarı renkli ve pleiotropik (birden fazla özelliği etkilemesi) bir molekül olan kurkumin, proteinler, transkripsiyon faktörleri ve enzimler gibi çok çeşitli moleküler hedeflerle doğrudan veya dolaylı olarak etkileşime girerek sayısız hücresel mekanizmayı düzenler (Sohn ve diğ., 2021).

Biyokimyasal düzeyde kurkumin, sirkadiyen osilatörün temel pozitif bileşeni olan BMAL1 genini, PPAR-γ reseptörü uyarımı aracılığıyla aktive eder. Aynı zamanda, polifenolik yapısıyla bir histon deasetilaz olan SIRT1 enzimini aktive eder; artan SIRT1 aktivitesi NF-kB'yi baskılamanın yanı sıra, tümör baskılayıcı PML'nin deasetilasyonu üzerinden saat proteini mPER2'nin çekirdek lokalizasyonunu inhibe eder ve mPER2'nin yıkımını teşvik eder. Kurkuminin bu mekanizmalar üzerinden sirkadiyen genleri doğrudan etkilemesi, onun hücresel zamanlama sistemlerini ve kanser hücrelerindeki sirkadiyen ritmi değiştirebilme potansiyelini açıklar (Sarma ve diğ., 2016).

Sağlıklı genç erkeklerde *E. coli* endotoksini (LPS) kullanılarak yapılan randomize çapraz geçişli çalışmada, TNF-α, IL-6 ve YKL-40 gibi pro-inflamatuvar faktörlerin gece saat 24:00'te uygulandığında, öğlen 12:00'ye kıyasla anlamlı derecede ($P<0.01$) daha yüksek seviyelere ulaştığı kanıtlanmıştır. Bu da inflamatuvar yanıtın gece çok daha şiddetli olduğunu doğrular (Alamili ve diğ., 2014). Kurkuminin anti-inflamatuvar mekanizmasının, lipoksijenaz (LOX), siklooksijenaz-2 (COX-2) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimlerinin aktivitesini düşürmesinden kaynaklandığını net bir şekilde belirtmektedir (Sohn ve diğ., 2021). Bu enzimlerin baskılanması, TNF-α ve IL-6 gibi faktörlerin üretimini engeller (Prasad ve diğ., 2014). Kurkuminin klinik etkinliğini kısıtlayan temel dezavantaj, suda çözünürlüğünün düşük olması ve gastrointestinal sistemde hızla inaktif formlara metabolize edilerek atılmasıdır (Sohn ve diğ., 2021). Ancak kurkuminin, karabiberin aktif bileşeni olan piperin ile birlikte kullanılması bu sorunu radikal biçimde çözmektedir. Piperin, kurkuminin metabolize edilmesinden sorumlu olan hepatik ve intestinal UDP-glukuronosiltransferaz ile CYP3A4 enzimlerini ve P-glikoprotein dışa atım pompalarını bloke eder (Şekil 2.18) (Tabanelli ve diğ., 2021). İnsanlarda yapılan klinik farmakokinetik çalışmaları, piperin ilavesinin kurkuminin kan

plazmasındaki biyoyararlanımını %2000 oranında (20 kat) artırdığını doğrulamaktadır (Prasad ve diğ., 2014).

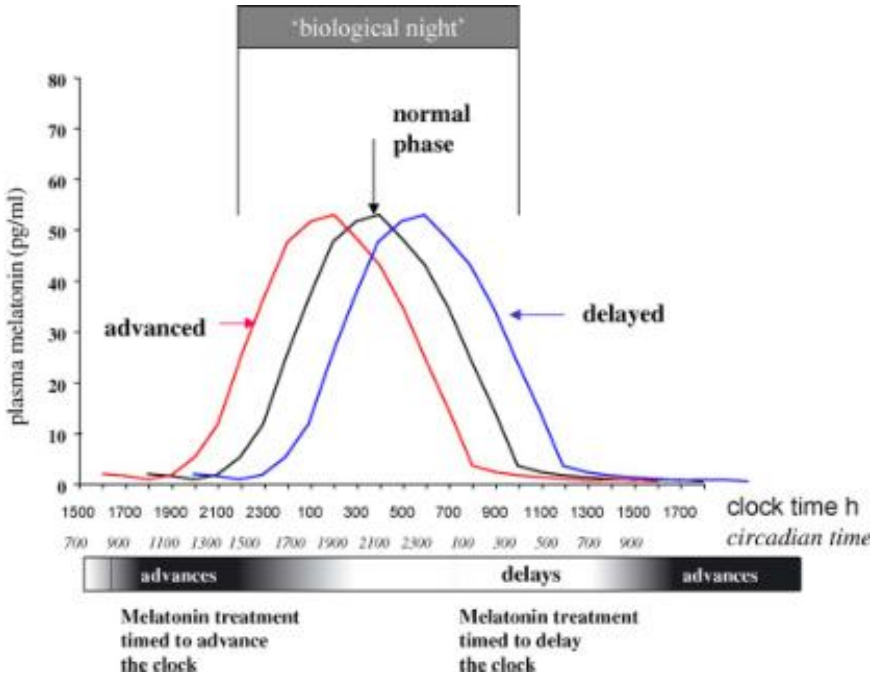


Şekil 2.18: Kurkuminin biyoyararlanımı iyileştirme yönelik ana stratejilerin şematik gösterimi (Tabanelli ve diğ., 2021)

Dolayısıyla, biyoyararlanımı piperin ile artırılmış kurkuminin (Prasad ve diğ., 2014), molekülün lipofilik yapısı gereği emilimini maksimize etmek amacıyla tercihen lipit içeren bir öğünle (Stohs ve diğ., 2020) akşam saatlerinde uygulanması etken maddenin kanda ulaştığı tepe noktasını, gece saatlerinde belirgin şekilde şiddetlenen sistemi inflamatuar yanıtla eşzamanlı hale getirerek elde edilecek terapötik faydayı en üst düzeye çıkaracaktır (Alamili ve diğ., 2014).

2.4.4.3. Melatonin

Takviye olarak alınan eksojen melatonin temel olarak iki farklı mekanizmayla etki göstermektedir. Gündüz saatlerinde (endojen melatoninin düşük olduğu biyolojik gündüz vakitlerinde) alındığında vücut ısısını düşürerek akut bir uyku hali (soporifik etki) sağlarken, uygun zamanlamayla uygulandığında sirkadiyen saati ilerletici (phase-advancing) veya geciktirici (phase-delaying) yönde kronobiyotik bir rol üstlenmektedir (Arendt ve Skene, 2005). İnsanlarda eksojen melatonin için tanımlanan Faz Yanıt Eğrisine (PRC) göre, maksimum faz ilerletici etki akşamüstü saatlerinde (yaklaşık 18:00) görülürken, faz geciktirici etki sabahın erken saatlerinde (yaklaşık 05:00) ortaya çıkmaktadır (Şekil 2.19)(Youngstedt ve diğ., 2022).



Şekil 2.19: Eksojen melatonin zamanlamasının faz yanıt eğrisinde gösterimi. Koyu gri alanlar uygulamanın hedeflenen faz kaymasını yaratma olasılığının en yüksek olduğu zaman dilimleridir (Arendt ve Skene, 2005)

Maksimum faz ilerlemesi elde etmek için optimal dozun 0.5 mg olduğu bildirilmektedir. 0.5 mg melatoninin maksimum faz ilerletici etkisi, loş ışıkta melatonin salgısının başlamasından (DLMO) yaklaşık 3 saat önce uygulandığında görülür (DLMO genel yatma saatinden yaklaşık 2 saat önce gerçekleştiği için bu, hedeflenen uykudan 5 saat önceye denk gelmektedir). Yüksek dozların (örneğin 3 mg ve üzeri) tercih edilmesi durumunda, melatonin kanda daha uzun süre kalarak PRC'nin geciktirici (zıt) fazına taşabilmekte ve istenilen yöndeki faz kaymasının etkinliğini zayıflatabilmektedir (Revell ve diğ., 2006).

Zamanlamanın önemi, eksojen melatoninin en yaygın kullanım alanlarından biri olan jet lag tedavisinde de vurgulanmaktadır. On randomize kontrollü çalışmayı (RCT) kapsayan bir derlemenin sekizinde, beş veya daha fazla saat dilimi geçilen uçuşlarda, varış noktasındaki hedef yatma saatine yakın (22:00-24:00) alınan melatoninin jet lag semptomlarını anlamlı ölçüde azalttığı rapor edilmiştir. Tedavide 0.5 mg ile 5 mg arasındaki günlük dozların benzer etkinlik gösterdiği, ancak 5 mg dozun uykuya dalma süresini kısaltmada ek avantaj sağladığı saptanmıştır. Beş miligramın üzerindeki dozların tedaviye ekstra bir katkı sunmadığı ve 2 mg yavaş salınımlı formun görece etkisiz kaldığı bildirilmiştir. Melatoninin yanlış saatlerde, örneğin günün erken saatlerinde alınmasının uyuşukluğa yol açabileceği ve yerel saate adaptasyonu daha da geciktireceği kesinlikle unutulmamalıdır (Herxheimer ve Petrie, 1996).

Melatonin takviyesi, delayed sleep-wake phase disorder (DSWPD) tedavisinde öne çıkan yöntemlerden biridir. DSWPD tanısı almış 116 yetişkin üzerinde yürütülen kapsamlı, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü klinik bir çalışmada; 4 hafta boyunca haftada en az 5 gece, hedeflenen yatma saatinden 1 saat önce 0.5 mg hızlı salınımlı melatonin uygulanmış veya plasebo verilmiştir. Sonuçlar, melatonin alan grubun aktigrafik (uyku-uyanıklığı ölçüp kaydeden cihaz) uyku başlangıç zamanının plaseboya kıyasla anlamlı derecede (yaklaşık 34 dakika) öne çekildiğini ve uyku kalitesinin arttığını göstermiştir (Sletten ve diğ., 2018).

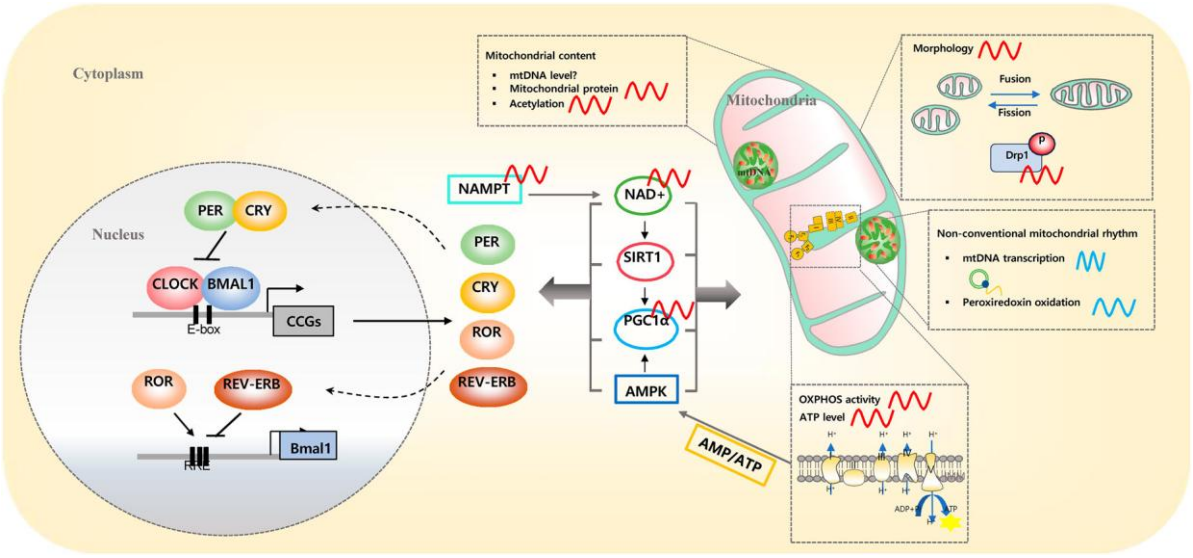
Eksojen melatoninin yalnızca sirkadiyen ritmi düzenleyen bir "saat ayarlayıcı" (kronobiyotik) olmadığı, aynı zamanda doğrudan uyku başlatıcı (soporifik) bir etkiye de sahip olduğu bilinmektedir. İnsomnia hastaları ve sağlıklı gönüllüleri kapsayan 26 randomize kontrollü çalışmanın (1689 gözlem) incelendiği kapsamlı bir doz-yanıt meta-analizi, melatoninin uyku başlangıç latansını (uykuya dalma süresini) azaltmada etkili olduğunu ve bu faydanın 4 mg/gün dozunda zirveye ulaştığını göstermektedir. Bu çalışmada elde edilen en çarpıcı bulgu, uykuya dalma süresindeki kısalmanın ilacın günün hangi saatinde (örneğin akşam veya gündüz) alındığından tamamen bağımsız olmasıdır. Etkinliği belirleyen asıl faktörün, saat kaçta alındığı değil; ilaç alımı ile hedeflenen uyku saati arasındaki zaman penceresi olduğu saptanmıştır. Araştırmalar, melatoninin doğrudan uyku getirici etkisinin, hedeflenen uykudan 1 ila 3 saat önce uygulandığında en üst düzeye ulaştığını ortaya koymaktadır. Bu durum, eksojen melatoninin sirkadiyen (saat kaydırıcı) etkilerinden bağımsız olarak, doğru zaman aralığında alındığında tıpkı bir uyku ilacı gibi doğrudan uyku teşvik edici bir mekanizmayla çalıştığını teyit etmektedir (Cruz-Sanabria ve diğ., 2024).

2.4.4.4. Koenzim Q10

Koenzim Q10 (CoQ10), tüm insan hücrelerinde (özellikle kalp, böbrek ve karaciğer gibi enerji talebi yüksek dokularda) bulunan lipofilik ve vitamin benzeri bir bileşiktir (Jäger ve diğ., 2025). Mitokondriyal iç membranda elektron taşıma zincirinin (ETC) temel bir bileşeni olup Kompleks I ve Kompleks II'den elektronları Kompleks III'e taşıyarak ATP sentezinde mobil elektron taşıyıcısı olarak kritik bir rol oynar (Pravst ve diğ., 2020). Mitokondri dışında ise kan dolaşımında (lipoproteinler içinde) ve hücre zarlarında güçlü bir lipofilik antioksidan olarak görev yapar, lipid peroksidasyonunu engeller ve serbest radikalleri temizlerken E vitaminiyle sinerjik biçimde çalışarak onu yeniden aktif hale (rejenerasyon) getirir (Rodick ve diğ., 2018).

Mitokondriyal proteinlerin yaklaşık %38'i sirkadiyen bir salınım sergilemektedir. Hücre çekirdeğindeki temel sirkadiyen saat proteinleri (CLOCK, BMAL1, PER ve CRY), mitokondrinin üç ana özelliğini günlük ritme göre yönetir: (1) Mitokondriyal proteinlerin

miktarını ve asetilasyonunu (2) drp1 proteini üzerinden mitokondrinin şeklini (mitokondrilerin bölünmesi veya birleşmesini) ve (3) hücrenin enerji üretimi ile oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) aktivitesini Buna karşılık olarak mitokondri de hücrenin o anki enerji durumunu, NAMPT, SIRT1, PGC1α ve AMPK gibi enerji sensörü proteinler aracılığıyla sirkadiyen saate geri bildirerek iki sistemin uyum içinde çalışmasını sağlar (Şekil 2.20) (Kim ve Sun, 2024).



Şekil 2.20: Sirkadiyen saat ve mitokondri arasındaki çift yönlü etkileşimin şematik gösterimi (Kim ve Sun, 2024)

Sirkadiyen saat genleri olan PER1/2 ve BMAL1, elektron taşıma zinciri bileşenlerinin ekspresyonunu ve besin oksidasyonunu sirkadiyen bir ritimde düzenler. Sirkadiyen saat genlerinin mitokondriyal fonksiyonlar üzerindeki etkileri incelendiğinde; BMAL1 eksikliğinin mitokondriyal DNA (mtDNA) kopya sayısını değiştirmemesine rağmen, PGC1α ekspresyonunu baskılayarak mitokondriyal protein içeriğini, oksidatif solunum kapasitesini ve ATP üretimini belirgin biçimde azalttığı gösterilmiştir. PER1/2 çift gen eksikliğinde ise mitokondriyal oksijen tüketim hızındaki (OCR) ve enerji üretimindeki günlük varyasyon kaybolmuştur (Kim ve Sun, 2024).

CoQ10'un hücresel enerji üretimindeki temel rolü, iç mitokondriyal membranda elektron taşıma zincirinin onu metabolizma ürünlerini ATP enerjisine dönüştüren oksidatif fosforilasyon sürecinde bir bileşen olarak kullanmasıdır (Rodick ve diğ., 2018). Gün boyunca doğal olarak gerçekleşen dinlenme-aktivite döngüleri, mitokondriyal fonksiyon tarafından karşılanması gereken enerji talebinde belirgin değişiklikler yaratır; bu bağlamda mitokondriyal dinamikler, ATP içeriği ve OXPHOS aktivitesindeki günlük osilasyonlarla eş zamanlı olarak gerçekleşir (Kim ve Sun, 2024). İnsan vücudunda CoQ10 biyosentezi karmaşık bir mevalonat

yolu üzerinden gerçekleşir. HMG-CoA redüktaz inhibitörü olarak bilinen statin grubu kolesterol ilaçları, kolesterol ile aynı mevalonat biyosentez yolunu paylaştığı için CoQ10 üretimini de eşzamanlı olarak baskılar (Rodick ve diğ., 2018). Bu durum, ileri yaşta veya statin kullanan bireylerde plazma ve doku CoQ10 düzeylerinin düşmesine neden olarak dışarıdan takviye ihtiyacını doğurmaktadır (Zozina ve diğ., 2018).

Lipofilik ve büyük molekül ağırlığına sahip bir yapı olan CoQ10'un gastrointestinal emilimi oldukça yavaştır; E vitamini ile benzer bir mekanizmayla miseller oluşturarak emilir, şilomikronlara katılarak lenfatik sistem üzerinden kana karışır. Bu sebeple yağlı öğünlerle birlikte alınması emilimi belirgin biçimde artırmaktadır (Jäger ve diğ., 2025). Yaşlı bireyler (65-74 yaş) üzerinde yapılan randomize, çapraz geçişli bir çalışmada, su bazlı formülasyonların biyoyararlanımının standart ubikinon kapsüllerine kıyasla 2.4 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, bireyler CoQ10'u okside (ubikinon) veya redükte (ubikinol) formda alsalar bile, emilim sonrasında plazmada ağırlıklı olarak aktif antioksidan form olan ubikinol şeklinde belirdiği kanıtlanmıştır (Pravst ve diğ., 2020). Klinik açıdan CoQ10'un en belirgin etkilerinden biri yorgunluk yönetimidir. Toplam 1126 katılımcıyı kapsayan 13 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi, CoQ10 takviyesinin plaseboya kıyasla yorgunluk belirtilerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalttığını ortaya koymuştur. Farmakolojik olarak, 60 mg ile 500 mg arasındaki günlük doz miktarı ve tedavi süresi uzadıkça yorgunluk üzerindeki bu iyileştirici etkinin daha da arttığı kaydedilmiştir (Tsai ve diğ., 2022). Hücrelerimizin enerji ihtiyacı gün içindeki dinlenme ve aktivite döngülerimize göre değişir; mitokondrilerimiz de bu talebe uyum sağlamak için enerji üretimini sirkadiyen bir ritimle gün boyunca dalgalandırır (Kim ve Sun, 2024). Diğer yandan farmakokinetik çalışmalara göre, ağız yoluyla alınan CoQ10 takviyesinin kanda en yüksek seviyesine (Tmax) ulaşması yaklaşık 6 saat sürmektedir. Son olarak, CoQ10 lipofilik bir molekül olduğu için emilim oranını en üst düzeye çıkarmak amacıyla yağ içeren bir öğünle birlikte tüketilmesi gerekmektedir (Jäger ve diğ., 2025).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez çalışmasında, besin takviyelerinin biyoyararlanımının ve terapötik etkinliğinin hücresel düzeyde işleyen transkripsiyon-translasyon geri bildirim döngüleri ve sirkadiyen ritim ile sıkı bir etkileşim içinde olduğu kapsamlı olarak ortaya konmuştur. Sirkadiyen kontrol mekanizması; ilaçların emilim, dağılım, atılım ve özellikle karaciğerdeki sitokrom P450 enzimleri aracılığıyla gerçekleşen metabolizma süreçlerinde gün boyu belirgin dalgalanmalara neden olmaktadır (March ve diğ., 2024).

Yağda çözünen bir bileşik olan A vitamininin hücresel emilimi bağırsaktaki safra asitlerine doğrudan bağlı olduğundan bu takviyenin safra asidi sentezinin pik yaptığı saatlere denk gelen öğünlerle birlikte alınması emilim etkinliğini arttırabileceği öngörülmektedir (Saeed ve diğ., 2017). Gece geç saatlerde yüksek dozda alınan D vitamini takviyesi, vücutta melatonin sentezinden sorumlu TPH1 enzimini baskılayarak kişinin uyku ritmini bozabileceği için biyolojik saate uyum adına gündüz saatlerinde tercih edilmelidir (Patrick ve Ames, 2014). Hücresel lipit peroksidasyonu ve reaktif oksijen türleri akşam saatlerinde zirve yaptığı için (Wilking ve diğ., 2013), E vitamini gibi lipofilik antioksidanların akşam yemeğiyle birlikte alınması emilimi ve antioksidan kapasiteyi en üst düzeye çıkarmaktadır (Iuliano ve diğ., 2001). K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin aktivitesi gündüz saatlerinde pik yaparken (Soulban ve Labrecque, 1989), yine K vitaminine bağımlı olarak sentezlenen osteokalsin hormonu gece boyunca en yüksek değerlerine ulaşarak kemik döngüsünde belirgin bir sirkadiyen ritim izler (Gundberg ve diğ., 1985).

Suda çözünen vitaminler grubunda yer alan B6 vitamini, triptofan üzerinden başlayan metabolik zincirde dolaylı yoldan melatonin üretimini etkilediğinden, sabah yemeğiyle alınan dozları gece sağlıklı bir uyku döngüsüne zemin hazırlayabilir (Wada ve diğ., 2013). Suda çözünen B12 vitamininin metilkobalamin formunda uygulanmasının, plazma melatonin ritminde faz kayması yaratarak sirkadiyen saatin ışığa duyarlılığını artırma ve uyku süresini düzenleme potansiyeli taşıdığı saptanmıştır (Honma ve diğ., 1992). Güçlü bir antioksidan olan C vitamini, oksidatif stres faktörlerinin zirve yaptığı akşam saatlerinde düzenli olarak alındığında, kardiyovasküler hastalık kaynaklı ölüm riskini sabah alınan dozlara kıyasla anlamlı derecede daha fazla düşürmektedir (Gu ve diğ., 2022).

Hücresel enerji metabolizmasında hayati görevler üstlenen magnezyum mineralinin gün içine bölünmesi halinde; sabah dozu bilişsel işlevleri artırırken, akşam dozu parasempatik aktiviteyi yükselterek uyku kalitesini maksimize etmektedir (Lopresti ve Smith, 2025). Demir

mineralinin emilimini bağırsak düzeyinde baskılayan hepsidin hormonu günün ilk ışıklarında en düşük seviyelerde olduğundan (Atwell ve diğ., 2023), demir takviyelerinin çay, kahve ve yemeklerden bağımsız olarak sabah aç karnına alınması biyoyararlanımı belirgin şekilde artırır (Piskin ve diğ., 2022). Beyinde nöromodülatör etkiye sahip olan çinkonun kan-beyin bariyerini aşarak uykuya geçişi kolaylaştırabilmesi, kanda en düşük konsantrasyonda bulunduğu akşam saatlerinde alınarak bariyer geçirgenlik eşiğinin hızla aşılmasıyla mümkündür (Cherasse ve Urade, 2017). Kalsiyum dengesinde kemik dokusunun gece saatlerinde fizyolojik olarak artış gösteren rezorpsiyon döngüsünü frenleyebilmek için, kalsiyum takviyelerinin geç akşam saatlerinde uygulanması klinik açıdan oldukça verimli bir stratejidir (Norton ve diğ., 2022).

Fitokimyasallar grubunda yer alan ve sirkadiyen saati hücresel düzeyde ayarlayabilen resveratrolün emilim hızı yiyecek varlığında önemli ölçüde geciktiğinden, halihazırda düşük olan biyoyararlanımı korumak adına sabah aç karnına kullanılması en ideal yöntemdir (Vesely ve diğ., 2021). Vücuttaki inflamatuar yanıtın ve faktörlerin gece saatlerinde çok daha şiddetli olması (Alamili ve diğ., 2014), emilimi piperin ile maksimize edilmiş (Prasad ve diğ., 2014) kurkumin takviyesinin akşam yağlı bir öğünle alınmasını rasyonel bir temele oturtmaktadır (Stohs ve diğ., 2020). Kronobiyotik bir ajan olan melatonin takviyesinin sirkadiyen ritmi kaydırıcı etkisinden ziyade, hedeflenen uykudan 1 ila 3 saat önce alındığında kişiyi doğrudan ve hızlı bir şekilde uykuya geçişe teşvik ettiği kanıtlanmıştır (Cruz-Sanabria ve diğ., 2024). Hücre mitokondrisinin sirkadiyen enerji taleplerini karşılayan ve ağız yoluyla alındığında kanda maksimum konsantrasyona ulaşması yaklaşık 6 saat süren Koenzim Q10 takviyesi lipofilik yapısı gereği mutlaka yağ içeren bir menü ile tüketilmelidir (Jäger ve diğ., 2025).

Geleneksel klinik ve bireysel sağlık uygulamalarında yalnızca etken maddenin kimyasal formuna ve dozajına odaklanan eksik yaklaşımın yerini, gelecekte sirkadiyen bilgiyle entegre edilmiş modern kronofarmakokinetik analizler alacaktır. İlaç ve besin takviyelerinin ADME parametrelerinin kişilerin sirkadiyen profilleriyle eşleştirilmesi, gelecekte terapötik etkinliği kişiye özel olarak maksimize etmek ve olası toksisiteleri sıfıra indirmek için standart bir tıbbi strateji haline gelecektir. Bu bağlamda, hızla büyüyen takviye endüstrisinde ürünlerin rastgele kullanımlarını önlemek adına, kronofarmakoloji bilimi biyolojik bir temele oturtarak geleceğin akılcı ilaç ve takviye kullanım çerçevesini oluşturacaktır. Geleceğin eczacılık pratiğinde ve koruyucu sağlık hizmetlerinde, kişiselleştirilmiş optimum faydayı sağlamak amacıyla "ne kadar alınmalı?" sorusuyla eşdeğer olarak "ne zaman alınmalı?" sorusunun merkeze alındığı kronoterapi protokolleri vazgeçilmez bir rol üstlenecektir.

KAYNAKLAR

ABBASİ, B., KİMİAGAR, M., SADEGHNİİAT, K., SHİRAZİ, M. M., HEDAYATİ, M. ve RASHİDKHANİ, B. (2012). The effect of magnesium supplementation on primary insomnia in elderly: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, *17*(12), 1161.

ABE, Y. O., YOSHİTANE, H., KİM, D. W., KAWAKAMİ, S., KOEBİS, M., NAKAO, K. ve diğ., (2022). Rhythmic transcription of Bmal1 stabilizes the circadian timekeeping system in mammals. *Nature Communications*, *13*(1), 4652.

ADAİKALAKOTESWARİ, A., FİNER, S., VOYİAS, P. D., MCCARTHY, C. M., VATİSH, M., MOORE, J. ve diğ., (2015). Vitamin B12 insufficiency induces cholesterol biosynthesis by limiting s-adenosylmethionine and modulating the methylation of SREBF1 and LDLR genes. *Clinical Epigenetics*, *7*(1), 14.

ADVENTURE-HEART, D. J., MADDEN, N. A. ve DELFABBRO, P. (2018). Effects of vitamin B6 (pyridoxine) and a B complex preparation on dreaming and sleep. *Perceptual and Motor Skills*, *125*(3), 451-462.

AHMAD, O., NOGUEİRA, J., HEUBİ, J. E., SETCHELL, K. D. ve ASHRAF, A. P. (2019). Bile acid synthesis disorder masquerading as intractable vitamin D-deficiency rickets. *Journal of the Endocrine Society*, *3*(2), 397-402.

AL TANOURY, Z., PİSKUNOV, A. ve ROCHETTE-EGLY, C. (2013). Vitamin A and retinoid signaling: Genomic and nongenomic effects: Thematic review series: Fat-soluble vitamins: Vitamin A. *Journal of Lipid Research*, *54*(7), 1761-1775.

ALAMİLİ, M., BENDTZEN, K., LYKKESFELDT, J., ROSENBERG, J. ve GÖGENUR, I. (2014). Pronounced inflammatory response to endotoxaemia during nighttime: A randomised cross-over trial. *PloS One*, *9*(1), e87413.

ALVARELLOS, M. L., SANGKUHL, K., DANESHJOU, R., WHİRL-CARRİLLO, M., ALTMAN, R. B. ve KLEİN, T. E. (2015). PharmGKB summary: Very important pharmacogene information for CYP4F2. *Pharmacogenetics and Genomics*, *25*(1), 41-47.

AN, S., HARANG, R., MEEKER, K., GRANADOS-FUENTES, D., TSAİ, C. A., MAZUSKİ, C. ve diğ., (2013). A neuropeptide speeds circadian entrainment by reducing intercellular synchrony. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *110*(46), E4355-E4361.

ANDREADİ, A., ANDREADİ, S., TODARO, F., IPPOLİTİ, L., BELLİA, A., MAGRİNİ, A. ve diğ., (2025). Modified cortisol circadian rhythm: The hidden toll of night-shift work. *International Journal of Molecular Sciences, 26*(5), 2090.

ARENDT, J. ve SKENE, D. J. (2005). Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Medicine Reviews, 9*(1), 25-39.

ASHER, G., GATFİELD, D., STRATMANN, M., REİNKE, H., DİBNER, C., KREPPEL, F. ve diğ., (2008). SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. *Cell, 134*(2), 317-328.

ASTİZ, M., HEYDE, I. ve OSTER, H. (2019). Mechanisms of communication in the mammalian circadian timing system. *International Journal of Molecular Sciences, 20*(2), 343.

ATTWELL, C., MCKAY, A., SİM, M., DUGAN, C., NİCHOLAS, J., HOPPER, L. ve PEELİNG, P. (2023). Timing is everything, but does it really matter? Impact of 8-weeks morning versus evening iron supplementation in ballet and contemporary dancers. *European Journal of Sport Science, 23*(12), 2275-2282.

AVİTAL-COHEN, N., CHAPNİK, N. ve FROY, O. (2024). Resveratrol induces myotube development by altering circadian metabolism via the SIRT1-AMPK-PP2A axis. *Cells, 13*(12), 1069.

AYYAR, V. S. ve SUKUMARAN, S. (2021). Circadian rhythms: Influence on physiology, pharmacology, and therapeutic interventions. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, 48*(3), 321-338.

BAİLEY, R. L., GAHCHE, J. J., MİLLER, P. E., THOMAS, P. R. ve DWYER, J. T. (2013). Why US adults use dietary supplements. *JAMA Internal Medicine, 173*(5), 355-361.

BARALDO, M. (2008). The influence of circadian rhythms on the kinetics of drugs in humans. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 4*(2), 175-192.

BATTAFARANO, G., CHİELLİNİ, G. ve SAPONARO, F. (2022). Calcium metabolism: Hormonal crosstalk, pathophysiology and disease. *Frontiers in Medicine, 9*, 899416.

BEGEMANN, K., RAWASHDEH, O., OLEJNİCZAK, I., PİLORZ, V., DE ASSİS, L. V. M., OSORİO-MENDOZA, J. ve OSTER, H. (2025). Endocrine regulation of circadian rhythms. *Npj Biological Timing and Sleep, 2*(1), 10.

BEGLARYAN, N., HAKOBYAN, G. ve NAZARETYAN, E. (2024). Vitamin C supplementation alleviates hypercortisolemia caused by chronic stress. *Stress and Health*, *40*(3), e3347.

BENNETT, C., PETTİKİRİARACHCHİ, A., MCLEAN, A. R., HARDİNG, R., BLEWİTT, M. E., SEİLLET, C. ve PASRİCHA, S. R. (2024). Serum iron and transferrin saturation variation are circadian regulated and linked to the harmonic circadian oscillations of erythropoiesis and hepatic Tfrc expression in mice. *American Journal of Hematology*, *99*(11), 2075-2083.

BERENGUER, M. ve DUESTER, G. (2022). Retinoic acid, RARs and early development. *Journal of Molecular Endocrinology*, *69*(4), T59-T67.

BERKNER, K. L. ve RUNGE, K. W. (2022). Vitamin K dependent protein activation: Normal gamma-glutamyl carboxylation and disruption in disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(10), 5759.

BİGNON, Y. ve FİRSOV, D. (2025). Circadian rhythms in renal metabolism. *Current Opinion in Physiology*, *43*, 100814.

BOOTH, S. L., GOLLY, I., SACHECK, J. M., ROUBENOFF, R., DALLAL, G. E., HAMADA, K. ve BLUMBERG, J. B. (2004). Effect of vitamin E supplementation on vitamin K status in adults with normal coagulation status. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *80*(1), 143-148.

BORJİGİN, J., ZHANG, L. S. ve CALİNESCU, A. A. (2012). Circadian regulation of pineal gland rhythmicity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *349*(1), 13-19.

BOYLE, N. B., LAWTON, C. ve DYE, L. (2017). The effects of magnesium supplementation on subjective anxiety and stress-A systematic review. *Nutrients*, *9*(5), 429.

BRANDENBERGER, G. ve WEİBEL, L. (2004). The 24-h growth hormone rhythm in men: Sleep and circadian influences questioned. *Journal of Sleep Research*, *13*(3), 251-255.

BRİGELİUS-FLOHÉ, R. (2003). Vitamin E and drug metabolism. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *305*(3), 737-740.

CAFFARELLİ, C., AL REFAİE, A., MONDİLLO, C., CAVATİ, G., LORA, A., GENNARİ, L. ve diğ., (2025). Influence of dietary calcium intake on skeletal health and body composition in an Italian elderly population. *Nutrients*, *17*(13), 2073.

CAİ, Z., RUİ, S., HUANG, N., FENG, F. ve LUO, Y. (2025). The role of vitamin D in sleep regulation: Mechanisms, clinical advances, and future directions. *Frontiers in Nutrition*, *12*, 1595813.

CAO, R., ANDERSON, F. E., JUNG, Y. J., DZİEMA, H. ve OBRİETAN, K. (2011). Circadian regulation of mammalian target of rapamycin signaling in the mouse suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience*, *181*, 79-88.

CAO, R. (2018). mTOR signaling, translational control, and the circadian clock. *Frontiers in Genetics*, *9*, 367.

CARR, A. C. ve MAGGİNİ, S. (2017). Vitamin C and immune function. *Nutrients*, *9*(11), 1211.

CARRASCO-BENSO, M. P., RİVERO-GUTİERREZ, B., LOPEZ-MİNGUEZ, J., ANZOLA, A., DİEZ-NOGUERA, A., MADRİD, J. A. ve diğ., (2016). Human adipose tissue expresses intrinsic circadian rhythm in insulin sensitivity. *The FASEB Journal*, *30*(9), 3117.

CELLİNİ, B., ZELANTE, T., DİNDO, M., BELLET, M. M., RENGA, G., ROMANİ, L. ve COSTANTİNİ, C. (2020). Pyridoxal 5′-phosphate-dependent enzymes at the crossroads of host-microbe tryptophan metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(16), 5823.

CEPEDA, V., RÓDENAS-MUNAR, M., GARCÍA, S., BOUZAS, C. ve TUR, J. A. (2025). Unlocking the power of magnesium: A systematic review and meta-analysis regarding its role in oxidative stress and inflammation. *Antioxidants*, *14*(6), 740.

CHAROENNGAM, N. ve HOLİCK, M. F. (2020). Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*, *12*(7), 2097.

CHEN, M., ZHOU, C., ZHANG, T. ve WU, B. (2020). Identification of rhythmic human CYPs and their circadian regulators using synchronized hepatoma cells. *Xenobiotica*, *50*(9), 1052-1063.

CHEN, M., GHELFİ, M., POON, J. F., JEON, N., BOCCALON, N., RUBSAMEN, M. ve diğ., (2025). Antioxidant independent activities of alpha-tocopherol. *Journal of Biological Chemistry*, *301*(4), 108327.

CHERASSE, Y. ve URADE, Y. (2017). Dietary zinc acts as a sleep modulator. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(11), 2334.

CHİOU, Y. Y., YANG, Y., RASHİD, N., YE, R., SELBY, C. P. ve SANCAR, A. (2016). Mammalian Period represses and de-represses transcription by displacing CLOCK-BMAL1 from promoters in a Cryptochrome-dependent manner. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 113*(41), E6072-E6079.

CHOİ, M., BAEK, J., YUN, J. M., HONG, Y. S. ve PARK, E. (2025). Comparative bioavailability of vitamin C after short-term consumption of raw fruits and vegetables and their juices: A randomized crossover study. *Nutrients, 17*(21), 3331.

CHRİSTAKOS, S., DHAWAN, P., VERSTUYF, A., VERLİNDEN, L. ve CARMELİET, G. (2016). Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiological Reviews, 96*(1), 365-408.

CRUMBLEY, C., WANG, Y., KOJETİN, D. J. ve BURRİS, T. P. (2010). Characterization of the core mammalian clock component, NPAS2, as a REV-ERBα/RORα target gene. *Journal of Biological Chemistry, 285*(46), 35386-35392.

CRUZ-SANABRİA, F., BRUNO, S., CRİPPA, A., FRUMENTO, P., SCARSELLİ, M., SKENE, D. J. ve FARAGUNA, U. (2024). Optimizing the time and dose of melatonin as a sleep-promoting drug: A systematic review of randomized controlled trials and dose-response meta-analysis. *Journal of Pineal Research, 76*(5), e12985.

DALLMANN, R., OKYAR, A. ve LÉVİ, F. (2016). Dosing-time makes the poison: Circadian regulation and pharmacotherapy. *Trends in Molecular Medicine, 22*(5), 430-445.

DAMİOLA, F., LE MİNH, N., PREİTNER, N., KORNMANN, B., FLEURY-OLELA, F. ve SCHİBLER, U. (2000). Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes & Development, 14*(23), 2950-2961.

DASDELEN, M. F., ER, S., KAPLAN, B., CELİK, S., BEKER, M. C., ORHAN, C. ve diğ., (2022). A novel theanine complex, Mg-L-theanine improves sleep quality via regulating brain electrochemical activity. *Frontiers in Nutrition, 9*, 874254.

DAWSON-HUGHES, B., HARRİS, S. S., LİCHTENSTEİN, A. H., DOLNİKOWSKİ, G., PALERMO, N. J. ve RASMUSSEN, H. (2015). Dietary fat increases vitamin D-3 absorption. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, *115*(2), 225-230.

DE ASSİS, L. V. M. ve OSTER, H. (2021). The circadian clock and metabolic homeostasis: Entangled networks. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *78*(10), 4563-4587.

DE GOEDE, P., WEFERS, J., BROMBACHER, E. C., SCHRAUWEN, P. ve KALSBEEK, A. (2018). Circadian rhythms in mitochondrial respiration. *Journal of Molecular Endocrinology*, *60*(3), R115-R130.

DODSON, E. R. ve ZEE, P. C. (2010). Therapeutics for circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Medicine Clinics*, *5*(4), 701.

DU, F., YAN, M., DUAN, L., XİE, G., YAO, X., HU, W. ve diğ., (2023). The study of bioavailability and endogenous circadian rhythm of menaquinone-7, a form of vitamin K2, in healthy subjects. *British Journal of Nutrition*, *130*(11), 1885-1897.

DUMBELL, R., MATVEEVA, O. ve OSTER, H. (2016). Circadian clocks, stress, and immunity. *Frontiers in Endocrinology*, *7*, 37.

DUPUY, M., BONDONNO, N. P., POKHAREL, P., LİNNEBERG, A., LEVİNGER, I., SCHULTZ, C. ve diğ., (2025). Vitamin K: Metabolism, genetic influences, and chronic disease outcomes. *Food Science & Nutrition*, *13*(6), e70431.

ECKEL-MAHAN, K. L., PATEL, V. R., DE MATEO, S., OROZCO-SOLİS, R., CEGLİA, N. J., SAHAR, S. ve diğ., (2013). Reprogramming of the circadian clock by nutritional challenge. *Cell*, *155*(7), 1464-1478.

ESTEVES, F., RUEFF, J. ve KRANENDONK, M. (2021). The central role of cytochrome P450 in xenobiotic metabolism-A brief review on a fascinating enzyme family. *Journal of Xenobiotics*, *11*(3), 94-114.

FİORENTİNİ, D., CAPPADONE, C., FARRUGGİA, G. ve PRATA, C. (2021). Magnesium: Biochemistry, nutrition, detection, and social impact of diseases linked to its deficiency. *Nutrients*, *13*(4), 1136.

FİRSOV, D. ve BONNY, O. (2018). Circadian rhythms and the kidney. *Nature Reviews Nephrology*, *14*(10), 626-635.

FUSTİN, J. M. (2022). Methyl metabolism and the clock: An ancient story with new perspectives. *Journal of Biological Rhythms*, *37*(3), 235-248.

GALLAGHER, C., AUSTİN, V., DUNLOP, K. A., DALLY, J., TAYLOR, K., PULLİNGER, S. A. ve EDWARDS, B. J. (2024). Effects of supplementing zinc magnesium aspartate on sleep quality and submaximal weightlifting performance, following two consecutive nights of partial sleep deprivation. *Nutrients*, *16*(2), 251.

GE, L., LUO, J., ZHANG, L., KANG, X. ve ZHANG, D. (2022). Association of pyridoxal 5′-phosphate with sleep-related problems in a general population. *Nutrients*, *14*(17), 3516.

GE, W., SUN, Q., YANG, Y., DİNG, Z., LİU, J. ve ZHANG, J. (2023). Circadian PER1 controls daily fat absorption with the regulation of PER1-PKA on phosphorylation of bile acid synthetase. *Journal of Lipid Research*, *64*(6), 100390.

GOO, R. H., MOORE, J. G., GREENBERG, E. ve ALAZRAKİ, N. P. (1987). Circadian variation in gastric emptying of meals in humans. *Gastroenterology*, *93*(3), 515-518.

GOOLEY, J. J. (2016). Circadian regulation of lipid metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society*, *75*(4), 440-450.

GU, W., WU, H., HU, C., XU, J., JİANG, H., LONG, Y. ve diğ., (2022). The association of dietary vitamin intake time across a day with cardiovascular disease and all-cause mortality. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *9*, 822209.

GUNDBERG, C. M., MARKOWITZ, M. E., MIZRUCHI, M. ve ROSEN, J. F. (1985). Osteocalcin in human serum: A circadian rhythm. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *60*(4), 736-739.

GUO, X., WANG, H., XU, J. ve HUA, H. (2022). Impacts of vitamin A deficiency on biological rhythms: Insights from the literature. *Frontiers in Nutrition*, *9*, 886244.

GUTİERREZ-MONREAL, M. A., CUEVAS-DİAZ DURAN, R., MORENO-CUEVAS, J. E. ve SCOTT, S. P. (2014). A role for 1α, 25-dihydroxyvitamin d3 in the expression of circadian genes. *Journal of Biological Rhythms*, *29*(5), 384-388.

HAN, S., ZHANG, R., JAİN, R., SHİ, H., ZHANG, L., ZHOU, G. ve diğ., (2015). Circadian control of bile acid synthesis by a KLF15-Fgf15 axis. *Nature Communications*, *6*(1), 7231.

HANNİBAL, J. (2021). Comparative neurology of circadian photoreception: The retinohypothalamic tract (RHT) in sighted and naturally blind mammals. *Frontiers in Neuroscience*, *15*, 640113.

HARDELAND, R., COTO-MONTES, A. ve POEGGELER, B. (2003). Circadian rhythms, oxidative stress, and antioxidative defense mechanisms. *Chronobiology International*, *20*(6), 921-962.

HARDİE, D. G., ROSS, F. A. ve HAWLEY, S. A. (2012). AMPK: A nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *13*(4), 251-262.

HARPER, D. G., STOPA, E. G., KUO-LEBLANC, V., MCKEE, A. C., ASAYAMA, K., VOLİCER, L. ve diğ., (2008). Dorsomedial SCN neuronal subpopulations subserve different functions in human dementia. *Brain, 131*(6), 1609-1617.

HARTVİG, P., LİNDNER, K. J., BJURLİNG, P., LÅNGSTRÖM, B. ve TEDROFF, J. (1995). Pyridoxine effect on synthesis rate of serotonin in the monkey brain measured with positron emission tomography. *Journal of Neural Transmission/General Section JNT, 102*(2), 91-97.

HE, C., SHEN, W., CHEN, C., WANG, Q., LU, Q., SHAO, W. ve diğ., (2021). Circadian rhythm disruption influenced hepatic lipid metabolism, gut microbiota and promoted cholesterol gallstone formation in mice. *Frontiers in Endocrinology, 12*, 723918.

HE, C., WANG, B., CHEN, X., XU, J., YANG, Y. ve YUAN, M. (2025). The mechanisms of magnesium in sleep disorders. *Nature and Science of Sleep*, 2639-2656.

HENRİKSEN, C. ve ARNESEN, E. K. (2023). Copper-A scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research, 67*, 10-29219.

HEPLER, C. ve BASS, J. (2023). Circadian mechanisms in adipose tissue bioenergetics and plasticity. *Genes & Development, 37*(11-12), 454-473.

HERNANDEZ, A., MARTİNEZ, M. E., NG, L. ve FORREST, D. (2021). Thyroid hormone deiodinases: Dynamic switches in developmental transitions. *Endocrinology, 162*(8), bqab091.

HERXHEİMER, A., PETRİE, K. J. ve COCHRANE COMMON MENTAL DİSORDERS GROUP. (1996). Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010*(1).

HETTİARACHCHİ, M., COOKE, R., NORTON, C. ve JAKEMAN, P. (2019). Temporal change in biomarkers of bone turnover following late evening ingestion of a calcium-fortified, milk-based protein matrix in postmenopausal women with osteopenia. *Nutrients, 11*(6), 1413.

HONMA, K., KOHSAKA, M., FUKUDA, N., MORİTA, N. ve HONMA, S. (1992). Effects of vitamin B12 on plasma melatonin rhythm in humans: Increased light sensitivity phase-advances the circadian clock?. *Experientia, 48*(8), 716-720.

HUANG, W., ZONG, J., ZHANG, Y., ZHOU, Y., ZHANG, L., WANG, Y. ve diğ., (2024). The role of circadian rhythm in neurological diseases: A translational perspective. *Aging and Disease, 15*(4), 1565.

HUANG, N., CHELLİAH, Y., SHAN, Y., TAYLOR, C. A., YOO, S. H., PARTCH, C. ve diğ., (2012). Crystal structure of the heterodimeric CLOCK: BMAL1 transcriptional activator complex. *Science*, *337*(6091), 189-194.

IKEDA, R., TSUCHİYA, Y., KOİKE, N., UMEMURA, Y., INOKAWA, H., ONO, R. ve diğ., (2019). REV-ERBα and REV-ERBβ function as key factors regulating Mammalian Circadian Output. *Scientific Reports*, *9*(1), 10171.

IULİANO, L., MİCHELETTA, F., MARANGHİ, M., FRATİ, G., DİCZFALUSY, U. ve VİOLİ, F. (2001). Bioavailability of vitamin E as function of food intake in healthy subjects: Effects on plasma peroxide-scavenging activity and cholesterol-oxidation products. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *21*(10), e34-e37.

JÄGER, R., PURPURA, M., GODAVARTHİ, A., CEYLAN, H. I., BALCOMBE, S. T., CHANDRAPPA, A. ve TİNSLEY, G. M. (2025). Impact of liposomal delivery on coenzyme Q10 absorption: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Frontiers in Nutrition*, *12*, 1605033.

JAMES, N. R. ve O'NEİLL, J. S. (2025). Circadian control of protein synthesis. *BioEssays*, *47*(3), e202300158.

JAZİNAKİ, M. S., GHEFLATİ, A., MOGHADAM, M. R. S. F., HADİ, S., RAZAVİDARMİAN, M., NEZHAD, M. Y. ve diğ., (2024). Effects of zinc supplementation on sleep quality in humans: A systematic review of randomized controlled trials. *Health Science Reports*, *7*(10), e70019.

JEAN-MİCHEL, F., SHİQİ, Y., CHRİSTİN, R., KENSUKE, K., KAZUKİ, F., MAYU, Y. ve diğ., (2020). Methylation deficiency disrupts biological rhythms from bacteria to humans. *Communications Biology*, *3*(1).

JOHNSTON, J. G. ve POLLOCK, D. M. (2018). Circadian regulation of renal function. *Free Radical Biology and Medicine*, *119*, 93-107

JONATHAN, S. Y., DÍAZ, N. M., D'SOUZA, S. ve BUHR, E. D. (2022, June). The molecular clockwork of mammalian cells. In *Seminars in Cell & Developmental Biology* (Vol. 126, pp. 87-96). Academic Press.

JONES, J. R., CHATURVEDİ, S., GRANADOS-FUENTES, D. ve HERZOG, E. D. (2021). Circadian neurons in the paraventricular nucleus entrain and sustain daily rhythms in glucocorticoids. *Nature Communications*, *12*(1), 5763.

KASHYAP, S., GOWDA, P., PASANNA, R. M., SİVADAS, A., SACHDEV, H. S., KURPAD, A. V. ve DEVİ, S. (2024). The oral bioavailability of vitamin B12 at different doses in healthy Indian adults. *Nutrients*, *16*(23), 4157.

KELU, J. J. ve HUGHES, S. M. (2025). Muscle peripheral circadian clock drives nocturnal protein degradation via raised Ror/Rev-erb balance and prevents premature sarcopenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *122*(19), e2422446122.

KHAPRE, R. V., PATEL, S. A., KONDRATOVA, A. A., CHAUDHARY, A., VELİNGKAAR, N., ANTOCH, M. P. ve KONDRATOV, R. V. (2014). Metabolic clock generates nutrient anticipation rhythms in mTOR signaling. *Aging (Albany NY)*, *6*(8), 675.

KİM, H. J. ve SPARROW, J. R. (2021). Bisretinoid phospholipid and vitamin A aldehyde: Shining a light. *Journal of Lipid Research*, *62*.

KİM, J. ve SUN, W. (2024). Circadian coordination: Understanding interplay between circadian clock and mitochondria. *Animal Cells and Systems*, *28*(1), 228-236.

KİNG, J. C. (2011). Zinc: An essential but elusive nutrient. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *94*(2), 679S-684S.

KONAKCHİEVA, R., MLADENOV, M., KONAKTCHİEVA, M., SAZDOVA, I., GAGOV, H. ve NİKOLAEV, G. (2025). Circadian clock deregulation and metabolic reprogramming: A system biology approach to tissue-specific redox signaling and disease development. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(13), 6267.

KWON, I., LEE, J., CHANG, S. H., JUNG, N. C., LEE, B. J., SON, G. H. ve diğ., (2006). BMAL1 shuttling controls transactivation and degradation of the CLOCK/BMAL1 heterodimer. *Molecular and Cellular Biology*, *26*(19), 7318-7330.

LAMİA, K. A., SACHDEVA, U. M., DİTACCHİO, L., WİLLİAMS, E. C., ALVAREZ, J. G., EGAN, D. F. ve diğ., (2009). AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation. *Science*, *326*(5951), 437-440.

LAOTHAMATAS, I., RASMUSSEN, E. S., GREEN, C. B. ve TAKAHASHİ, J. S. (2023). Metabolic and chemical architecture of the mammalian circadian clock. *Cell Chemical Biology*, *30*(9), 1033-1052.

LEMMER, B. (1999). Chronopharmacokinetics: Implications for drug treatment. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *51*(8), 887-890.

Lİ, H., OU, J., Lİ, Y., XU, N., Lİ, Q., WU, P. ve diğ., (2022). ISX-9 potentiates CaMKIIδ-mediated BMAL1 activation to enhance circadian amplitude. *Communications Biology*, *5*(1), 750.

LİN, Y., WANG, S., ZHOU, Z., GUO, L., YU, F. ve WU, B. (2019). Bmal1 regulates circadian expression of cytochrome P450 3a11 and drug metabolism in mice. *Communications Biology*, *2*(1), 378.

LİU, J., CLOUGH, S. J., HUTCHİNSON, A. J., ADAMAH-BİASSİ, E. B., POPOVSKA-GOREVSKİ, M. ve DUBOCOVİCH, M. L. (2016). MT1 and MT2 melatonin receptors: A therapeutic perspective. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *56*(1), 361-383.

LİU, M., ZHANG, Z., CHEN, Y., FENG, T., ZHOU, Q. ve TİAN, X. (2023). Circadian clock and lipid metabolism disorders: A potential therapeutic strategy for cancer. *Frontiers in Endocrinology*, *14*, 1292011.

LOPRESTİ, A. L. ve SMİTH, S. J. (2025). The effects of magnesium L-threonate (Magtein®) on cognitive performance and sleep quality in adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Frontiers in Nutrition*, *12*, 1729164.

LUCİDİ, P., PERRİELLO, G., PORCELLATİ, F., PAMPANELLİ, S., DE FANO, M., TURA, A. ve diğ., (2023). Diurnal cycling of insulin sensitivity in type 2 diabetes: Evidence for deviation from physiology at an early stage. *Diabetes*, *72*(10), 1364-1373.

LUO, B., ZHOU, X., TANG, Q., YİN, Y., FENG, G., Lİ, S. ve CHEN, L. (2021). Circadian rhythms affect bone reconstruction by regulating bone energy metabolism. *Journal of Translational Medicine*, *19*(1), 410.

LYON, P., STRİPPOLİ, V., FANG, B. ve CİMMİNO, L. (2020). B vitamins and one-carbon metabolism: Implications in human health and disease. *Nutrients*, *12*(9), 2867.

MAİESE, K. (2017). Moving to the rhythm with clock (circadian) genes, autophagy, mTOR, and SIRT1 in degenerative disease and cancer. *Current Neurovascular Research*, *14*(3), 299-304.

MAİSSAN, P. ve CARLBERG, C. (2025). Circadian regulation of vitamin D target genes reveals a network shaped by individual responsiveness. *Nutrients*, *17*(7), 1204.

MARCH, S., NERURKAR, N., JAİN, A., ANDRUS, L., KİM, D., WHİTTAKER, C. A. ve diğ., (2024). Autonomous circadian rhythms in the human hepatocyte regulate hepatic drug metabolism and inflammatory responses. *Science Advances*, *10*(17), eadm9281.

MASCARENHAS, R., GOUDA, H., RUETZ, M. ve BANERJEE, R. (2022). Human B12-dependent enzymes: Methionine synthase and Methylmalonyl-CoA mutase. In *Methods in Enzymology* (Vol. 668, pp. 309-326). Academic Press.

MASON, I. C., QİAN, J., ADLER, G. K. ve SCHEER, F. A. (2020). Impact of circadian disruption on glucose metabolism: Implications for type 2 diabetes. *Diabetologia*, *63*(3), 462-472.

MASUDA, S., NARASİMAMURTHY, R., YOSHİTANE, H., KİM, J. K., FUKADA, Y. ve VİRSHUP, D. M. (2020). Mutation of a PER2 phosphodegron perturbs the circadian phosphoswitch. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *117*(20), 10888-10896.

MAYER, G., KRÖGER, M. ve MEİER-EWERT, K. (1996). Effects of vitamin B12 on performance and circadian rhythm in normal subjects. *Neuropsychopharmacology*, *15*(5), 456-464.

MCGİNNİS, G. R. ve YOUNG, M. E. (2016). Circadian regulation of metabolic homeostasis: Causes and consequences. *Nature and Science of Sleep*, 163-180.

MEZHNİNA, V., EBEİGBE, O. P., POE, A. ve KONDRATOV, R. V. (2022). Circadian control of mitochondria in reactive oxygen species homeostasis. *Antioxidants & Redox Signaling*, *37*(10-12), 647-663.

MİCHAUX, A., MATAGRİN, B., DEBAUX, J. V., SCHURGERS, L. J., BENOİT, E. ve LATTARD, V. (2018). Missense mutation of VKORC1 leads to medial arterial calcification in rats. *Scientific Reports*, *8*(1), 13733.

MİCHEL, S. ve MEİJER, J. H. (2020). From clock to functional pacemaker. *European Journal of Neuroscience*, *51*(1), 482-493.

MOHANDAS, R., DOUMA, L. G., SCİNDİA, Y. ve GUMZ, M. L. (2022). Circadian rhythms and renal pathophysiology. *The Journal of Clinical Investigation*, *132*(3).

MOHD AZMİ, N. A. S., JULİANA, N., AZMANİ, S., MOHD EFFENDY, N., ABU, I. F., MOHD FAHMİ TENG, N. I. ve DAS, S. (2021). Cortisol on circadian rhythm and its effect on

cardiovascular system. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(2), 676.

MORETTİ, D., GOEDE, J. S., ZEDER, C., JİSKRA, M., CHATZİNAKOU, V., TJALSMA, H. ve diğ., (2015). Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, *126*(17), 1981-1989.

MORRİS, C. J., YANG, J. N., GARCİA, J. I., MYERS, S., BOZZİ, I., WANG, W. ve diğ., (2015). Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*(17), E2225-E2234.

MUCHA, P., KUS, F., CYSEWSKİ, D., SMOLENSKİ, R. T. ve TOMCZYK, M. (2024). Vitamin B12 metabolism: A network of multi-protein mediated processes. *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(15), 8021.

NA, O. B., YUEN, F., BUTT, W. Z. ve LİU, P. Y. (2021). Sleep and circadian regulation of cortisol: A short review. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, *18*, 178-186.

NAKAHATA, Y., SAHAR, S., ASTARİTA, G., KALUZOVA, M. ve SASSONE-CORSİ, P. (2009). Circadian control of the NAD+ salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Science*, *324*(5927), 654-657.

NANGLE, S. N., ROSENSWEİG, C., KOİKE, N., TEİ, H., TAKAHASHİ, J. S., GREEN, C. B. ve ZHENG, N. (2014). Molecular assembly of the period-cryptochrome circadian transcriptional repressor complex. *Elife*, *3*, e03674.

NAVİGATORE-FONZO, L. S., GOLİNİ, R. L., PONCE, I. T., DELGADO, S. M., PLATEO-PİGNATARİ, M. G., GİMENEZ, M. S. ve ANZULOVİCH, A. C. (2013). Retinoic acid receptors move in time with the clock in the hippocampus. Effect of a vitamin-A-deficient diet. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *24*(5), 859-867.

NİKİ, E. (2021). Lipid oxidation that is, and is not, inhibited by vitamin E: Consideration about physiological functions of vitamin E. *Free Radical Biology and Medicine*, *176*, 1-15.

NOGUCHİ, T., LEİSE, T. L., KİNGSBURY, N. J., DİEMER, T., WANG, L. L., HENSON, M. A. ve WELSH, D. K. (2017). Calcium circadian rhythmicity in the suprachiasmatic nucleus: Cell autonomy and network modulation. *Eneuro*, *4*(4).

NORTON, C., HETTİARACHCHİ, M., COOKE, R., KOZİOR, M., KONTRO, H., DANİEL, R. ve JAKEMAN, P. (2022). Effect of 24-week, late-evening ingestion of a calcium-fortified, milk-based protein matrix on biomarkers of bone metabolism and site-specific bone mineral density in postmenopausal women with osteopenia. *Nutrients*, *14*(17), 3486.

PADAYATTY, S. J., DOPPMAN, J. L., CHANG, R., WANG, Y., GİLL, J., PAPANİCOLAOU, D. A. ve LEVİNE, M. (2007). Human adrenal glands secrete vitamin C in response to adrenocorticotrophic hormone. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *86*(1), 145-149.

PARK, W. R., CHOİ, B., KİM, Y. J., KİM, Y. H., PARK, M. J., KİM, D. I. ve diğ., (2022). Melatonin regulates iron homeostasis by inducing hepcidin expression in hepatocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(7), 3593.

PARTCH, C. L., GREEN, C. B. ve TAKAHASHİ, J. S. (2014). Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends in Cell Biology*, *24*(2), 90-99.

PATANİ, A., BALRAM, D., YADAV, V. K., LİAN, K. Y., PATEL, A. ve SAHOO, D. K. (2023). Harnessing the power of nutritional antioxidants against adrenal hormone imbalance-associated oxidative stress. *Frontiers in Endocrinology*, *14*, 1271521.

PATKE, A., YOUNG, M. W. ve AXELROD, S. (2020). Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *21*(2), 67-84.

PATRİCK, R. P. ve AMES, B. N. (2014). Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: Relevance for autism. *The FASEB Journal*, *28*(6), 2398-2413.

PAUL, K. N., SAAFİR, T. B. ve TOSİNİ, G. (2009). The role of retinal photoreceptors in the regulation of circadian rhythms. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, *10*(4), 271-278.

PİCKEL, L. ve SUNG, H. K. (2020). Feeding rhythms and the circadian regulation of metabolism. *Frontiers in Nutrition*, *7*, 39.

PİSKİN, E., CİANCİOSİ, D., GULEC, S., TOMAS, M. ve CAPANOGLU, E. (2022). Iron absorption: Factors, limitations, and improvement methods. *ACS Omega*, *7*(24), 20441-20456.

POGGİOGALLE, E., JAMSHED, H. ve PETERSON, C. M. (2018). Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*, *84*, 11-27.

PORTALUPPİ, F. ve LEMMER, B. (2007). Chronobiology and chronotherapy of ischemic heart disease. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *59*(9-10), 952-965.

POZA, J. J., PUJOL, M., ORTEGA-ALBÁS, J. J. ve ROMERO, O. (2022). Melatonin in sleep disorders. *Neurología (English Edition)*, *37*(7), 575-585.

PRASAD, S., TYAGİ, A. K. ve AGGARWAL, B. B. (2014). Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: The golden pigment from golden spice. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*, *46*(1), 2-18.

RAMÍREZ-GARZA, S. L., LAVERİANO-SANTOS, E. P., MARHUENDA-MUÑOZ, M., STORNİOLO, C. E., TRESSERRA-RİMBAU, A., VALLVERDÚ-QUERALT, A. ve LAMUELA-RAVENTÓS, R. M. (2018). Health effects of resveratrol: Results from human intervention trials. *Nutrients*, *10*(12), 1892.

RAWJİ, A., PELTİER, M. R., MOURTZANAKİS, K., AWAN, S., RANA, J., POTHEN, N. J. ve diğ., (2024). Examining the effects of supplemental magnesium on self-reported anxiety and sleep quality: A systematic review. *Cureus*, *16*(4).

RAZZAQUE, M. S. (2018). Magnesium: Are we consuming enough?. *Nutrients*, *10*(12), 1863.

REAY, W. R., KİLTSCHEWSKİJ, D. J., Dİ BİASE, M. A., GERRİNG, Z. F., KUNDU, K., SURENDRAN, P. ve diğ., (2024). Genetic influences on circulating retinol and its relationship to human health. *Nature Communications*, *15*(1), 1490.

REBOUL, E. (2015). Intestinal absorption of vitamin D: From the meal to the enterocyte. *Food & Function*, *6*(2), 356-362.

REBOUL, E. (2017). Vitamin E bioavailability: Mechanisms of intestinal absorption in the spotlight. *Antioxidants*, *6*(4), 95.

REVELL, V. L., BURGESS, H. J., GAZDA, C. J., SMİTH, M. R., FOGG, L. F. ve EASTMAN, C. I. (2006). Advancing human circadian rhythms with afternoon melatonin and morning intermittent bright light. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *91*(1), 54-59.

RİGTRUP, K. M. ve ONG, D. E. (1992). A retinyl ester hydrolase activity intrinsic to the brush border membrane of rat small intestine. *Biochemistry*, *31*(11), 2920-2926.

ROBLES-PİEDRAS, A. L., BAUTİSTA-SÁNCHEZ, U., OLVERA-HERNÁNDEZ, E. G. ve CHEHUE-ROMERO, A. (2024). Chronopharmacokinetics: A brief analysis of the influence of

circadian rhythm on the absorption, distribution, metabolism, and elimination of drugs. *Biomedical and Pharmacology Journal*, *17*(3), 2011-2017.

RODİCK, T. C., SEİBELS, D. R., BABU, J. R., HUGGİNS, K. W., REN, G. ve MATHEWS, S. T. (2018). Potential role of coenzyme Q10 in health and disease conditions. *Nutrition and Dietary Supplements*, 1-11.

ROTİNEN, M. (2020). Defining the independence of the liver circadian clock" & "BMAL1-driven tissue clocks respond independently to light to maintain homeostasis. *Frontiers in Neuroscience*, *14*, 107.

RUSSELL, W., HARRİSON, R. F., SMİTH, N., DARZY, K., SHALET, S., WEETMAN, A. P. ve ROSS, R. J. (2008). Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *93*(6), 2300-2306.

SAEED, A., HOEKSTRA, M., HOEKE, M. O., HEEGSMA, J. ve FABER, K. N. (2017). The interrelationship between bile acid and vitamin A homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, *1862*(5), 496-512.

SANGKHAE, V. ve NEMETH, E. (2017). Regulation of the iron homeostatic hormone hepcidin. *Advances in Nutrition*, *8*(1), 126-136.

SARMA, A., SHARMA, V. P., SARKAR, A. B., SEKAR, M. C., SAMUEL, K. ve GEUSZ, M. E. (2016). The circadian clock modulates anti-cancer properties of curcumin. *BMC Cancer*, *16*(1), 759.

SCHİBLER, U. ve SASSONE-CORSİ, P. (2002). A web of circadian pacemakers. *Cell*, *111*(7), 919-922.

SCHMİDT, D. R., HOLMSTROM, S. R., TACER, K. F., BOOKOUT, A. L., KLİEWER, S. A. ve MANGELSDORF, D. J. (2010). Regulation of bile acid synthesis by fat-soluble vitamins A and D. *Journal of Biological Chemistry*, *285*(19), 14486-14494.

SCHMÖLZ, L., BİRRİNGER, M., LORKOWSKİ, S. ve WALLERT, M. (2016). Complexity of vitamin E metabolism. *World Journal of Biological Chemistry*, *7*(1), 14.

SCHUSTER, J., CYCELSKİJ, I., LOPRESTİ, A. ve HAHN, A. (2025). Magnesium bisglycinate supplementation in healthy adults reporting poor sleep: A randomized, placebo-controlled trial. *Nature and Science of Sleep*, 2027-2040.

SHİMİZU, I., YOSHİDA, Y. ve MİNAMİNO, T. (2016). A role for circadian clock in metabolic disease. *Hypertension Research*, *39*(7), 483-491.

SİMONENKO, S. Y., BOGDANOVA, D. A. ve KULDYUSHEV, N. A. (2024). Emerging roles of vitamin B12 in aging and inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(9), 5044.

SİVASENGH, R., SCOTT, A. ve GABRİEL, B. M. (2025). Live-cell GLUT4 translocation assay reveals Per3 as a novel regulator of circadian insulin sensitivity in skeletal muscle cells. *Biology Open*, *14*(7), bio061941.

SLETTEN, T. L., MAGEE, M., MURRAY, J. M., GORDON, C. J., LOVATO, N., KENNAWAY, D. J. ve diğ., (2018). Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder: A double-blind, randomised clinical trial. *PLoS Medicine*, *15*(6), e1002587.

SMART, T. G., HOSİE, A. M. ve MİLLER, P. S. (2004). Zn2+ ions: Modulators of excitatory and inhibitory synaptic activity. *The Neuroscientist*, *10*(5), 432-442.

SOHN, S. I., PRİYA, A., BALASUBRAMANİAM, B., MUTHURAMALİNGAM, P., SİVASANKAR, C., SELVARAJ, A. ve diğ., (2021). Biomedical applications and bioavailability of curcumin-An updated overview. *Pharmaceutics*, *13*(12), 2102.

SPALENİAK, W. ve CUENDET, M. (2023). Resveratrol as a circadian clock modulator: Mechanisms of action and therapeutic applications. *Molecular Biology Reports*, *50*(7), 6159-6170.

SOLANAS, G. ve BENİTAH, S. A. (2019). Alterations to the circadian clock make brain tumours vulnerable.

SOULBAN, G. ve LABRECQUE, G. (1989). Circadian rhythms of blood clotting time and coagulation factors II, VII, IX and X in rats. *Life Sciences*, *45*(25), 2485-2489.

SPEKSNİJDER, E. M., BİSSCHOP, P. H., SİEGELAAR, S. E., STENVERS, D. J. ve KALSBEEK, A. (2024). Circadian desynchrony and glucose metabolism. *Journal of Pineal Research*, *76*(4), e12956.

STACH, K., STACH, W. ve AUGOFF, K. (2021). Vitamin B6 in health and disease. *Nutrients*, *13*(9), 3229.

STOHS, S. J., CHEN, O., RAY, S. D., Jİ, J., BUCCİ, L. R. ve PREUSS, H. G. (2020). Highly bioavailable forms of curcumin and promising avenues for curcumin-based research and application: A review. *Molecules*, *25*(6), 1397.

SU, Y., WANG, M., CHEN, J., BAO, Y., WEN, R., REN, H. W. ve LUAN, Z. L. (2025). Progress in understanding how clock genes regulate aging and associated metabolic processes. *Frontiers in Physiology*, *16*, 1654369.

TABANELLİ, R., BROGİ, S. ve CALDERONE, V. (2021). Improving curcumin bioavailability: Current strategies and future perspectives. *Pharmaceutics*, *13*(10), 1715.

TAKAHASHİ, J. S. (2017). Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nature Reviews Genetics*, *18*(3), 164-179.

TSAİ, I., HSU, C. W., CHANG, C. H., TSENG, P. T. ve CHANG, K. V. (2022). Effectiveness of coenzyme Q10 supplementation for reducing fatigue: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Pharmacology*, *13*, 883251.

VAN CAUTER, E. ve PLAT, L. (1996). Physiology of growth hormone secretion during sleep. *The Journal of Pediatrics*, *128*(5), S32-S37.

VAN DER SPOEL, E., ROELFSEMA, F. ve VAN HEEMST, D. (2021). Within-person variation in serum thyrotropin concentrations: Main sources, potential underlying biological mechanisms, and clinical implications. *Frontiers in Endocrinology*, *12*, 619568.

VAN OOİJEN, G. ve O'NEİLL, J. S. (2016). Intracellular magnesium and the rhythms of life. *Cell Cycle*, *15*(22), 2997-2998.

VESELY, O., BALDOVSKA, S. ve KOLESAROVA, A. (2021). Enhancing bioavailability of nutraceutically used resveratrol and other stilbenoids. *Nutrients*, *13*(9), 3095.

VESKOVİĆ, M., ŠUTULOVİĆ, N., DJURİC, E., HRNČİĆ, D., MARKOVİĆ, A. R., STANOJLOVİĆ, O. ve MLADENOVİĆ, D. (2026). Vitamin D as a regulator of the biological clock-implications for circadian-metabolic dysregulation. *International Journal of Molecular Sciences*, *27*(7), 3243.

VOLTAN, G., CANNİTO, M., FERRARESE, M., CECCATO, F. ve CAMOZZİ, V. (2023). Vitamin D: An overview of gene regulation, ranging from metabolism to genomic effects. *Genes*, *14*(9), 1691.

VON SİEBENTHAL, H. K., MORETTİ, D., ZİMMERMANN, M. B. ve STOFFEL, N. U. (2023). Effect of dietary factors and time of day on iron absorption from oral iron supplements in iron deficient women. *American Journal of Hematology*, *98*(9), 1356-1363.

WADA, K., YATA, S., AKİMİTSU, O., KREJCİ, M., NOJİ, T., NAKADE, M. ve diğ., (2013). A tryptophan-rich breakfast and exposure to light with low color temperature at night improve sleep and salivary melatonin level in Japanese students. *Journal of Circadian Rhythms*, *11*(1), 1-9.

WALLE, T. (2011). Bioavailability of resveratrol. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1215*(1), 9-15.

WANG, W., DUAN, X., HUANG, Z., PAN, Q., CHEN, C. ve GUO, L. (2021). The GH-IGF-1 axis in circadian rhythm. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *14*, 742294.

WANG, Y., LV, D., LİU, W., Lİ, S., CHEN, J., SHEN, Y. ve diğ., (2018). Disruption of the circadian clock alters antioxidative defense via the SIRT1-BMAL1 pathway in 6-OHDA-induced models of parkinson's disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2018*(1), 4854732.

WANG, J., MEİ, L., HAO, Y., XU, Y., YANG, Q., DAİ, Z. ve diğ., (2024). Contemporary perspectives on the role of vitamin D in enhancing gut health and its implications for preventing and managing intestinal diseases. *Nutrients*, *16*(14), 2352.

WELSH, D. K., TAKAHASHİ, J. S. ve KAY, S. A. (2010). Suprachiasmatic nucleus: Cell autonomy and network properties. *Annual Review of Physiology*, *72*(1), 551-577.

WİLKİNG, M., NDİAYE, M., MUKHTAR, H. ve AHMAD, N. (2013). Circadian rhythm connections to oxidative stress: Implications for human health. *Antioxidants & Redox Signaling*, *19*(2), 192-208.

XU, K., ZHENG, X. ve SEHGAL, A. (2008). Regulation of feeding and metabolism by neuronal and peripheral clocks in Drosophila. *Cell Metabolism*, *8*(4), 289-300.

YOSHİNO, J. ve KLEİN, S. (2013). A novel link between circadian clocks and adipose tissue energy metabolism. *Diabetes*, *62*(7), 2175.

YOUNGSTEDT, S. D., ELLİOTT, J., PATEL, S., Zİ-CHİNG MAK, N., RAİEWSKİ, E., MALEK, E. ve diğ., (2022). Circadian acclimatization of performance, sleep, and 6-

sulfatoxymelatonin using multiple phase shifting stimuli. *Frontiers in Endocrinology*, *13*, 964681.

YU, F., LİU, Y., ZHANG, R., ZHU, L., ZHANG, T. ve SHİ, Y. (2022). Recent advances in circadian-regulated pharmacokinetics and its implications for chronotherapy. *Biochemical Pharmacology*, *203*, 115185.

ZHA, K., Mİ, B., XİONG, Y., WU, S., LU, L., ZHANG, S. ve diğ., (2025). Circadian rhythm: Biological functions, diseases, and therapeutic targets. *MedComm*, *6*(11), e70435.

ZHANG, R., LUO, L., ZHANG, L., LİN, X., WU, C., JİANG, F. ve WANG, J. (2025). Genetically supported causality between micronutrients and sleep behaviors: A two-sample Mendelian randomization study. *Brain and Behavior*, *15*(2), e70237.

ZHANG, Z., WANG, S. ve GAO, L. (2025). Circadian rhythm, glucose metabolism and diabetic complications: The role of glucokinase and the enlightenment on future treatment. *Frontiers in Physiology*, *16*, 1537231.

ZHANG, S. L., LAHENS, N. F., YUE, Z., ARNOLD, D. M., PAKSTİS, P. P., SCHWARZ, J. E. ve SEHGAL, A. (2021). A circadian clock regulates efflux by the blood-brain barrier in mice and human cells. *Nature Communications*, *12*(1), 617.

ZHENG, Y., PAN, L., WANG, F., YAN, J., WANG, T., XİA, Y. ve diğ., (2023). Neural function of Bmal1: An overview. *Cell & Bioscience*, *13*(1), 1.

ZHU, L. ve YAO, D. (2025). Research advances in children's sleep and vitamin D levels. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, *30*(1), 3-10.

ZOZİNA, V. I., COVANTEV, S., GOROSHKO, O. A., KRASNYKH, L. M. ve KUKES, V. G. (2018). Coenzyme Q10 in cardiovascular and metabolic diseases: Current state of the problem. *Current Cardiology Reviews*, *14*(3), 164-174.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Salih	**Soyadı**	Akşeker
Doğum Yeri	Büyükçekmece	**Doğum Tarihi**	19.03.2002
Uyruğu	T.C.	**TC. Kimlik No.**	
E-mail	salihakskr145@gmail.com	**Tel.**	0553 438 3109

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Lise	Özel Beylikdüzü Bilim Vadisi Anadolu Lisesi	2020

Yabancı Dil

	Okuduğunu Anlama*	**Konuşma***	**Yazma***	**YDS puanı**	**(Diğer) Puan**
İngilizce	İyi	Zayıf	Orta		

*****Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin.

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Microsof Word	İyi
Microsoft Excel	İyi
Microsoft Powerpoint	İyi

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Futbol oynamak, motorsiklet sürmek