

K.K.T.C
YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Türkiye Muğla İlindeki Serbest Eczacıların Kronoterapi
Hakkındaki
Farkındalığının ve Tutumunun Ölçülmesi

Eczacı BİLGE SUCU

FARMAKOLOJİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. NURETTİN ABACIOĞLU

LEFKOŞA

2018

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin hazırlanmasında başta emeğini ve desteğini esirgemeyen değerli Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Nurettin Abacıoğlu'na, Doç. Dr. Bilgen Başgut'a ,Doç. Dr. Orhan Uludağ'a, 32.Bölge Muğla Eczacı Odası Yönetim Kurulu Başkan ve Üyelerine, katılımını eksik etmeyen saygıdeğer meslektaşlarıma, kıymetli arkadaşlarıma, Sevgili Babam İlhan Sucu, Annem Melek Sucu ve Ablam Müge Sucu Polat'a teşekkür ederim.Babamın anısına tüm kalbimle sevgi ve saygıyla...Anneme tüm kalbimle sevgi ve saygıyla...

Bilge Sucu

Muğla/2018

ÖZET

Bu çalışma Türkiye Muğla İlindeki eczane eczacılarının kronoterapiye karşı tutum ve farkındalığını ölçmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Sirkadiyan ritim organizmanın biyolojik, fizyolojik ve davranışsal fonksiyonlarının 24 saatlik süre içindeki salınımıdır. Sirkadiyan ritimler, beynin farklı bölgelerinde ve karaciğer gibi periferik dokularda bulunan hiyerarşik ana saatlerden oluşan bir ağ tarafından yönetilir. Bu saatler içinde en önemlileri hipotalamusta bulunan eşli suprakiazmatik çekirdeklerdir (SCN), bunlar endokrin sinyaller üzerinden diğer çok sayıda saat ağını koordine eder. Kronoterapi sağıltıcı veya ters etkileri en aza indirmek şartıyla tedaviyi optimize etmek için vücudun sirkadiyan ritimlerini göz önünde bulundurarak ilaç kullanılmasının yönetimidir. Sirkadiyan ritim organizmanın biyolojik, fizyolojik ve davranışsal fonksiyonlarının 24 saatlik süre içindeki salınımıdır. Eczacılar kronoterapinin prensiplerini uygulayarak sirkadiyan ritim bilgisinden yararlanabilir. Terapötik etkinliği en üst düzeye çıkarıp yan etkileri en aza indirmek veya engellemek amacıyla vücudun sirkadyan ritmi ile koordine bir şekilde ilaçların verilmesi için, dozların uygulanma zamanı ile ilgili, olağan veya özel dozlar şeklinde düzenlemeler yapılabilir.

Kronoterapi hastalık belirtilerinin şiddetinde sirkadiyan kalıpların, vücudun ilaçları kullanımındaki ritmik kalıpların bilinmesini gerektirir, bunlar bir ilacın terapötik ve yan etkilerini belirleyen faktörlerdir.

Çalışmada Türkiye Muğla İlindeki yerel eczacıların kronoterapiye karşı tutum ve farkındalığı bir anket çalışması ile incelenmiştir. 32.Bölge Muğla Eczacı Odası tarafından gözlemsel bir çalışma olarak nitelendirilip onaylanmış, katılımcıların adres, kişisel tıbbi verileri kayıt altına alınmamıştır.

Katılımcıların çoğunun ilaç yönetiminin optimal zamanından haberdar olduğu ve bu durumun klinik vaka çalışmaları hakkındaki sorulara verdikleri cevaplarda gösterildiğine dair farkındalık olduğu gösterilmiştir.

Çalışmaya katılanların çoğu kronoterapinin ilacın etkinliğini artırabileceği (%61,2) ve ilacın olumsuz etkilerini azaltabileceği (%61,8) konusunda hemfikir iken katılımcıların %80,9'u hastalara ilaç kronoterapisi ile ilgili danışmanlık verilmesinin hastaların tekrar eczaneye gelme

şansını artıracığına inanıyordu ki bu da örneklemimizde pozitif tutumun 28.2 ± 4.2 olduğu anlamına gelmektedir.

Analiz sonuçlarına göre katılımcıların çoğu hastalara ilaçlarını en etkin oldukları sirkadiyan zaman diliminde almaları konusunda danışmanlık verilmesi ile ilgili ifadeler katılmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma bu bölgedeki konuyla ilgili ilk çalışma olup, eczane eczacıları arasında kronoterapiye yönelik olumlu tutumun varlığını göstermektedir. Bu sonuç, araştırmacıları kronoterapi bilincini ölçmek için daha fazla çalışma yapmaya teşvik etmeli ve eczacılık kurumlarını, eğitimcileri ve düzenleyici kurumları, serbest eczanelerde kronoterapinin uygulanmasının sıklığını ve kalitesini artırmak için teşvik etmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kronoterapi, Kronobiyoloji, Kronofarmakoloji, Sirkadiyan Ritim, Farkındalık, Tutum

ABSTRACT

The aim of this study is to assess the awareness and attitudes of community pharmacists in Muğla Türkiye towards chronotherapy. Oscillations in the biological, physiological, behavioral functions of an organism in the periodicity of 24 hours is called circadian rhythm. Circadian rhythms are governed by a network of hierarchical master clocks present at various locations in the brain and peripheral tissues, such as liver. Of these clocks, the most important are the paired suprachiasmatic nuclei (SCN) located in the hypothalamus, which coordinate the multitude of these other clock networks via endocrine signals. Chronotherapy refers to the administration of medication in synchronization with the body's circadian rhythms in order to optimize the therapeutic effects and minimize adverse effects. Pharmacists can exploit this knowledge of circadian rhythms by employing chronotherapy principles, which involve the timing of the administration of dosage forms, conventional or special, to deliver medication in coordination with the body's circadian rhythms to maximize therapeutic effectiveness whilst also minimizing or avoiding adverse effects.

Chronotherapy requires an understanding of circadian patterns in the intensity of disease symptoms and rhythmic patterns in the human body's handling of medicines, which determine the therapeutic and adverse effects of a medicine.

The study was approved by the 32 nd District of Muğla Pharmacists' Chamber that assigned this research as being just observational study and just initials were used during the study without recording patient's location or other related not clinical essential individual data.

The awareness of the respondents were shown that most of the participants were aware of the optimal time of drug administration and this was shown in the responses to questions on the clinical case studies.

Most of our sample agreed that the chronotherapy may increase the drug efficacy (61.2%), and may reduce the drug adverse reaction (61.8%), while (80.9%) of the participant believe that counseling about drug chronotherapy could increase the chance for the patients to back again to the pharmacy which mean that our sample has positive attitude 28.2 ± 4.2 .

Data analysis indicated that most of the respondents agreed to statements (items 3, 4, 5) relating to counseling patients about taking their medications at more effective circadian time window with a percentage of (52.6%), (61.8%) and (68.4%), respectively.

Most participants (63.2%) agreed that chronotherapy should be an area covered in the continuing pharmacy education activities for pharmacy professionals and were willing to dedicate sometime to learn about chronotherapy (65.8%).

In conclusion, this study was the first study in this region, even shows a positive attitude toward chronotherapy among community pharmacists. This result should encourage researchers to conduct more studies to measure chronotherapy awareness and encourage pharmaceutical agencies, educators and regulatory agencies increase the frequency and quality of practicing chronotherapy in community pharmacy.

KeyWords: Chronotherapy, Chronobiology, Chronopharmacology, CircadianRhythm, Awarness, Attitude

1. Giriş	1
1.1. Genel Bakış	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Sirkadyan ritimler	2
2.2. Periferik Saatler ve Metabolizma	4
2.3. Metabolizmanın Sistemik ve Lokal Düzenlenmesi	5
2.4. Tanımlar	6
2.4.1. Kronobiyojji	6
2.4.2. Kronofizyoloji	6
2.4.3. Kronopatoloji	6
2.4.4. Kronofarmakoloji	6
2.4.5. Kronotoksikoloji	7
2.4.6. Kronoterapi	7
2.5. Hastalıklarda kronoterapi	8
2.5.1. Hipertansiyon	8
2.5.2. Romatoid Artrit	8
2.5.3. Diyabetes mellitus	10
2.5.4. Astım ve sirkadyan ritim	11
2.5.4.1. Astım semptomlarında sirkadyan değişkenlikler	11
2.5.4.2. Akciğer fizyolojisinde sirkadyan değişkenlikler	11
2.5.5. Epilepsi	12
2.5.5.1. Diüurnal ritimlerin epileptik nöbetler üzerine etkisi	12
2.5.6. Asit Sekresyonu	14
2.5.7. Kanser	15
2.5.8. Ağrının kronobiyojji	16
2.6. Kronoterapi bakımından kullanılan ilaçlar	17
2.6.1. β_2 -adrenerjik agonist ilaçlar	17
2.6.2. Teofilin ve noktürnal astım	18
2.6.3. Statin	19
2.7. Kronoterapide ilaç salım sistemi	20

2.7.1. Kronotropik sistem:.....	20
2.7.2. "ZAMAN SAATI" sistemi:.....	21
3. Materyal ve Metod:.....	22
3.1. Çalışma Modeli.....	22
3.2. Çalışmanın amacı.....	22
3.3. Anket Formu:.....	22
3.3.1. Anketin validasyonu:.....	22
3.3.2. Anket soruları:.....	22
3.4. Veri toplama ve örnekleme:.....	23
3.5. İstatistiksel Analiz.....	23
3.6. Etik Unsurlar:.....	24
4. Bulgular:.....	25
4.1. Katılımcıların demografik özellikleri:.....	25
4.2. Farkındalık:.....	28
4.3. Tutum:.....	28
5. Tartışma:.....	32
5.1. Çalışmanın güçlü yanları ve kısıtlılıkları:.....	33
6. Sonuç:.....	34
7. Kaynaklar:.....	35
8. Ek: Anket.....	43

ŞEKİLLER:

Şekil 1 Ara öğün alındığında ve alınmadığında sirkadyan ritim ve kortizol düzeyleri.....**3**

Şekil 2. Gün içerisinde hastalıkların belirtilerinin ya da olayların en sık olduğu saatler.....**4**

Şekil 3. Gün içerisinde fizyolojik ya da biyokimyasal işlevlerin zirve yaptığı saatler.....**9**

TABLÖLAR:

Tablo 1 Hastalıklar ve kronopatolojik özellikleri	16
Tablo 2 Katılımcıların demografik verileri.....	24
Tablo 3 Katılımcıların kronoterapi hakkındaki farkındalıkları.....	25
Tablo 4 Üç ölçek arasında korelasyon analizi.....	27
Tablo 5 Katılımcıların demografik özellikleri arasındaki ilişki: (Tutum ve farkındalık)....	28

KISALTMALAR ve AÇIKLAMALARI

1	RA	Romatoid Artrit
2	PEFR	Zirve Respiratuvar Akım Hızı
3	FEV	Zorlu Ekspiruvar Hacim
4	WBC	Beyaz Küre Sayısı
5	TSH	Tiroid Stimulan Hormon
6	ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
7	FSH	Folikül Stimulan Hormon
8	LH	Luteinleştirici Hormon
9	SCN	Suprakiazmatik Çekirdek
10	mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
11	HSF1	Isı Şok Transkripsiyon Faktörü 1
12	SRF1	Serum Yanıt Faktörü 1
13	GR	Glukokortikoid Reseptör
14	PARP-1	Poli ADP Riboz Polimeraz 1
15	RAAS	Renin Anjiyotensin Aldesteron Sistemi
16	SKB	Sistolik Kan Basıncı
17	DKB	Diyastolik Kan Basıncı
18	PIİ	Proton Pompa İnhibitörü
19	NA	Nöropatik Ağrı
20	DPN	Diyabetik Periferik Nöropati
21	PHN	Post Herpetik Nöralji
22	BA	Beta 2 Agonistler
23	LDL	Düşük Yoğunluklu Lipid
24	HPMC	Hidroksipropil Metil Selüloz

1. Giriş

1.1. Genel Bakış:

Bitkilerde, hayvanlarda ve insanlarda biyolojik ritimler etraflıca dokümanite edilmiştir. Biyolojik ritim, zamanın bir fonksiyonu olarak biyolojik bir değişkenin seri ölçümlerinde düzenli olarak tekrarlayan öge şeklinde tanımlanır (Lemmer B., 2000)

Bu ritimlerdeki zaman fonksiyonu çok geniş bir frekans aralığını kapsar, çok yüksek frekanslardan (milisaniyeler ve saniyeler) düşük frekanslara (mevsimlik ve yıllık değişimler) kadar değişir (Kaur, G., 2016).

Biyolojik ritimleri ve altta yatan mekanizmaları inceleyen bilim dalı kronobiyoloji olarak bilinir. İnsanlarda en çok bilinen ve üzerinde en çok çalışılan biyolojik ritim kalıpları, yaklaşık 24 saatlik frekansa sahip olan sirkadyan ritimlerdir. (Sobrino J, *et al.*, 2006)

İnsanlarda biyolojik süreç ve işlevlerinin organizasyonu ve iletişimi karmaşık bir ağı gerektirir, bu ağın ögeleri sempatik ve parasempatik dalları ile merkezi sinir sistemi, glandüler endokrin sistem, periferik endokrin dokular (yağ dokusu ve intestinal traktus gibi) ve bağışıklık sistemidir. (Barclay JL, *et al.*, 2012)

Bu ağın tüm bileşenleri zaman içinde ayrı ayrı organize edilmiş, çok-frekanslı zaman yapısı şeklinde bulunmaktadır ve sistemin optimal işlev göstermesi (yani, "sağlık") ritmik değişkenler arasındaki birbiri ile uyum içerisindeki etkileşimlere bağlıdır.

İçsel desenkronizasyon olarak ifade edilen, biyolojik zaman yapısının optimum düzeyden aşağıda düzenlenmesi, fonksiyon bozukluklarına ve hastalığa neden olabilir. Tersine, bazı koşullarda, organik hastalığın kendisi biyolojik ritimde bozulmalara yol açabilir ve bu durum hastalığın ciddiyetinde ve özürlülük durumunda kötüleşmeye neden olabilir. (Sackett-Lundeen, L., 2012).

Vücuttaki belirgin 24 saatlik ritmik değişim nedeniyle, hayati tehlike oluşturan akut tıbbi olaylara (örn., İnme ve miyokard enfarktüsü) duyarlılık ve bu olayların oluşumunda ve hepsi değilse bile çoğu kronik tıbbi durumun (örn., alerjik rinit, astım, RA ve osteoartrit) klinik tablo ve belirtilerinin ciddiyetinde günün saatine göre oldukça öngörülebilir farklılıklar söz konusudur ve bunlar hastalık aktivitesinin spesifik sirkadyan belirteç ritimlerine göre ayarlanmış terapötik girişimler ile hafifletilebilir. (Smolensky MH, *et al.*, 2012)

Klinik tıp açısından büyük öneme sahip olan sirkadyan ritimler genetik olarak belirlenir ve hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeklerinde (SCN) bulunan bir ana moleküler osilatör ile birlikte periferik hücrel osilatörler tarafından idare edilir. (Barclay JL, *et al.*, 2012)

Ana SCN saatinin hücrelerinin ve ayrıca beyin ve periferik doku ve organlarda bulunan diğer çekirdeklerdeki hücrel osilatörlerin moleküler mekanizması, belli sayıdaki saat genleri olarak adlandırılan periyod (Per) 1, Per2, Per3, Bmal, Clock ve Cryptochrome (Cry) genleri ve bunların gen ürünlerinden oluşmaktadır. Bu genler birbirleri ile pozitif ve negatif transkripsiyon ve translasyon geribildirim döngüleri üzerinden etkileşime girerler ve sağlıklarını ve kararlılıklarını sağlayan çeşitli yardımcı mekanizmalar mevcuttur. (Sackett-Lundeen, L., 2012).

2. Genel Bilgiler:

2.1. Sirkadyan ritimler:

Sirkadyan ritimler, beynin farklı bölgelerinde ve karaciğer gibi periferik dokularda bulunan hiyerarşik ana saatlerden oluşan bir ağ tarafından yönetilir. Bu saatler içinde en önemlileri hipotalamusta bulunan eşli suprakiazmatik çekirdeklerdir (SCN), bunlar endokrin sinyaller üzerinden diğer çok sayıda saat ağını koordine eder) Lemmer, B, 2012),(Schulz, P., Steimer, T, 2009).

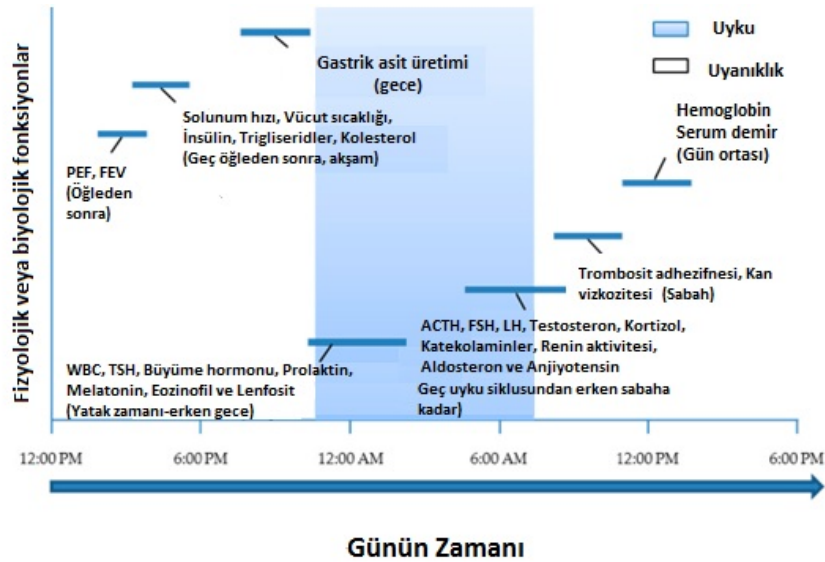
Retinanın özelleşmiş hücreleri gün ışığının başlangıç ve bitişini pineal beze iletir ve sirkadyan ritmi belirli bir tempoda tutmak için gereken dış çevresel uyarılardan birini oluşturur. Bu durum vücudun sistemlerinin fizyolojik durumunda ritmik değişikliklere neden olur ve hatta insanların

hastalık ve mortalite olaylarına duyarlılığını etkiler. Örneğin, miyokard enfarktüsü genellikle sabah 6:00 ile öğlen 12:00 arasında meydana gelir. (Kaur, G., 2016).

HücreSEL ve hücre-altı düzeydeki sirkadyan ritim, uygulanma zamanına bağlı olarak ilaçların farmakodinamiğinde de önemli farklılıklara neden olabilir. Şekil 1 ve 2’de başka örnekler de vurgulanmaktadır. (Ohdo, S., 2010)

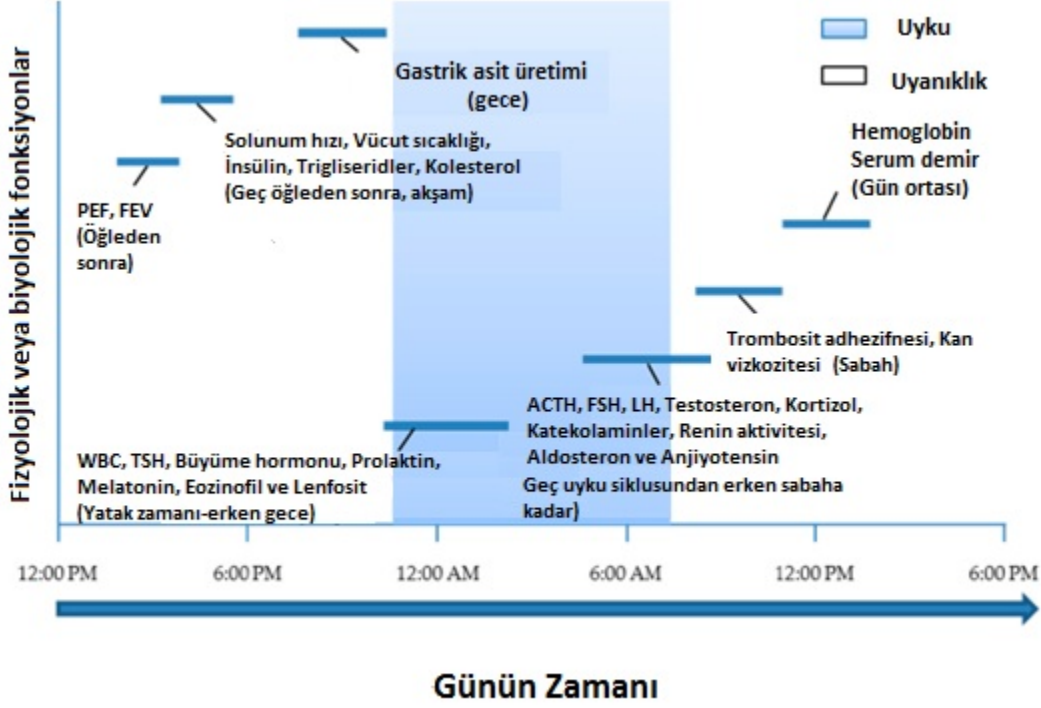
Eczacılar kronoterapinin prensiplerini uygulayarak sirkadyan ritim bilgisinden yararlanabilir. Terapötik etkinliği en üst düzeye çıkarıp yan etkileri en aza indirmek veya engellemek amacıyla vücudun sirkadyan ritmi ile koordine bir şekilde ilaçların verilmesi için, dozların uygulanma zamanı ile ilgili, olağan veya özel dozlar şeklinde düzenlemeler yapılabilir (Smolensky, M.H., *et al.*, 2012)

Kronoterapi hastalık belirtilerinin şiddetinde sirkadyan kalıpların, vücudun ilaçları kullanımındaki ritmik kalıpların bilinmesini gerektirir, bunlar bir ilacın terapötik ve yan etkilerini belirleyen faktörlerdir. (Kaur, G., 2016).



Şekil 1. Gün içerisinde fizyolojik ya da biyokimyasal işlevlerin zirve yaptığı saatler.

PEF, zirve ekspiratuvar akım hızı; FEV, zorlu ekspiratuvar hacim; WBC, beyaz küre hücresi; TSH, tiroid stimulan hormon; ACTH, adrenokortikotropik hormon; FSH, folikül stimulan hormon; LH, luteinleştirici hormon



Şekil 2. Gün içerisinde hastalıkların belirtilerinin ya da olayların en sık olduğu saatler

2.2. Periferik Saatler ve Metabolizma:

Karaciğerdekiler gibi periferik sirkadyan saatler otonomik sinir sistemi tarafından ve vücut sıcaklığı, hormon metabolitleri ve beslenme/açlık döngüleri gibi sistemik işaretler tarafından etkilenir.

SCN tüm sistemin ana senkronize edicisi olarak işlev görse de, gıda alımı ile periferik saatler SCN'nin kontrolü altından kalkabilir. Beslenme düzenindeki değişiklikler, SCN'deki merkezi saat ile karaciğerdeki saatler arasındaki faz ilişkisi etkilenebilir, bu durum beslenme ritmindeki değişikliklerin neden olduğu metabolizma değişikliklerinin sirkadyan sistemi etkileyebileceğini düşündürmektedir. (Damiola ve ark., 2000)

Genom-genelinde transkriptiyon profillemeye çalışmaları, metabolizma ile sirkadyan sistem arasında sıkı bir ilişki olduğu görüşünü desteklemektedir (Duffield, 2003)

Bu araştırmalara göre tüm genlerin yaklaşık %15'inde gen ifadesi düzeylerinde günlük salınımlar gözlenmektedir; bu genlerin büyük bir kısmı karbonhidrat, lipid ve kolesterol metabolizmasının önemli düzenleyicilerini ve detoksifikasyon mekanizmalarının düzenleyicilerini kodlamaktadır. (Albrecht, U., 2012)

2.3. Metabolizmanın Sistemik ve Lokal Düzenlenmesi:

Metabolizmanın zamanlaması, SCN'den kaynaklanan sistemik işaretler ya da periferik dokulardaki lokal osilatörler üzerinden sirkadyan sistem tarafından etkilenebilir (şekil 1). Bu iki yolun etkilerinin birbirinden ayırt edilmesi, işlevsel karaciğer saatlerine sahip olan ve olmayan farelerin tüm transkriptom analizlerinin karşılaştırılması sayesinde mümkün hale gelmiştir. (Kornmann ve ark., 2007)

Lokal sirkadyan osilatörler durdurulduğunda, osilasyon gösteren yedi transkriptten altısı salınım yapmayı durdurmuştur, bu da SCN'den kaynaklanan sistemik sinyallerden ziyade karaciğer hücrelerindeki lokal osilatrlere bağımlı olduklarını göstermektedir. Bu genler "ıktıları lokal zaman kontrollü genler" olarak adlandırılabilir (Asher ve Schibler, 2011).

Geriye kalan bir osilasyon gösteren mRNA transkripti ise faz, amplitüd ve magnitdnde çok az değişiklik ile günlük olarak salınım göstermeye devam etmiştir.

Bu sistemik olarak yönlendirilen karaciğer saat genleri büyük olasılıkla, ritmik sinyalleri hepatositlerdeki çekirdek saat genlerine iletebilen ve dolayısıyla ritmik karaciğer fizyolojisi ve metabolik fonksiyonlar ile doğrudan ilişkili olan karaciğer saatlerinin ve genlerinin senkronizasyonunda rol oynayan gecikmesiz erken genleri içermektedir, (Albrecht, U., 2012)

Memelilerde çeşitli vücut saatlerinin senkronizasyonu için olası adaylar ısı-şok transkripsiyon faktörü 1 (HSF1) ve serum yanıt faktörü 1 (SRF1)'dir. (Reinke ve ark., 2008)

Periferik saatlerin faz sürüklenmesinde rol alan sinyal yolakları çok sayıdadır ve yeni yeni anlaşılmaya başlanmaktadır. SCN'ya bağlı ve beslenmeye bağlı düzenleyicileri birbirinden ayırt etmek üzere beslenme ile tetiklenen faz adaptasyonunun kinetiği araştırılmıştır. Beslenme ritmi

tersine döndüğünde periferik organlara birbiri ile çelişen beslenme mesajları ve SCN sinyalleri gönderildiğinden, beslenme ritimlerinin periferik saatlerde faz adaptasyonu üzerine etkileri, hem SCN'ye bağlı glukokortikoid sinyallerinin yokluğunda hem de beslenmeye bağlı sinyallerin yokluğunda araştırılmıştır. (Albrecht, U., 2012)

Karaciğerde glukokortikoid reseptörünün (GR) ablasyonu ve beslenme zamanının tersine döndürülmesi ile sırasıyla GR ve poli (ADP-riboz) polimeraz 1 (PARP-1)'in karaciğer saatlerinin faz ayarında etkili oldukları anlaşılmıştır (Albrecht, U., 2012)

2.4. Tanımlar:

2.4.1. Kronobiyoloji:

Döngüsel kalıplar sergileyen biyolojik olaylar ile ilgilenen biyoloji dalı. Kronobiyoloji alanı, kronofizyoloji, kronofarmakoloji ve kronopatoloji şeklinde sınıflandırılabilir (Scott Md AJ, LaDou J, 2001)

2.4.2. Kronofizyoloji:

Kronobiyolojinin fizyolojik süreçler ve insan davranışlarındaki ritmik oluşumları araştıran dalı. Biyolojik zamanlamanın mekanizmalarını ve fonksiyonel önemini anlamayı hedefler. (Kaur, G., *ve ark.*,2013)

2.4.3. Kronopatoloji:

Hastalıkların tezahüründe veya hastalık belirtilerinde biyolojik ritimleri ve bu ritmik tabloların veya hastalık oluşumlarının altında yatan mekanizmaları araştıran kronobiyoloji dalı. (Smolensky MH,*ve ark.*,1988)

2.4.4. Kronofarmakoloji:

İlaçların etkilerinin biyolojik olayların zamanlaması ve ritimleri üzerine etkilerini, biyolojik zamanlamanın ilaç etkileri ile olan ilişkisini araştıran kronobiyoloji dalı [19]. İlaçların optimizasyonunda, yani istenen etkinin en yüksek düzeye çıkarılmasında ve/veya ilacın istenmeyen etkisini en alt düzeye indirmede önemli bir araç olarak kullanılır. (Reinberg A. 1976)

Farmakoloji ilaçların insan vücudundaki etkilerini (hem tedavi edici hem deolumsuz/toksik etkileri) inceleyen bilim dalı olduğundan, kronofarmakolojinin de kronotoksikoloji ve kronoterapi olarak sınıflandırılabilceği önerilmiştir. (Ohdo S.2003)

2.4.5. Kronotoksikoloji:

Kronofarmakolojinin, bir ilaca karşı gelişen yan etkilerin tezahüratında ve ciddiyetindeki ve/veya bir hastanın kimyasal, fiziksel veya başka ajanlara (zehirler, kirleticiler ve ilaç aşırı dozları) karşı intoleransındaki sirkadyan ritimleri araştıran dalı. (Kaur, G., *ve ark.*, 2013)

Eğer bir ilaç uygunsuz bir sirkadyan zamanda verilirse oluşturduğu toksisitenin, başka zamanda verilmesine kıyasla daha ciddi olabileceği ve dolayısıyla tedavi başarısını etkileyebileceği bildirilmiştir. (Smolensky MH,*ve ark.*, 2005)

2.4.6. Kronoterapi:

Bu, ilaçların, insan vücudunda doğal olarak mevcut sirkadyan ritimlerle uyum içinde verilmesi şeklinde tanımlanabilir. Kronoterapi, kronofarmakolojinin terapiye uygulanmasıdır.

Sirkadyan açıdan ilaçların en uygun veriliş zamanını belirleyerek ilacın hem etkinliğini hem de toleransı artırmak için kronopatolojik, kronofarmakolojik ve kronotoksikolojik bilgileri birleştirir. (Kaur, G., *ve ark.*, 2013)

Kronoterapi sayesinde ilaçlar uygun zamanlama ile gerek olağan şekilde formüle edilmiş dozaj formlarında gerekse özel ilaç salım sistemleri üzerinden (kronoformülasyonlar) ile verilerek ilaç konsantrasyonunun hastalık aktivitesindeki sirkadyan ritimlerle senkronize olması amaçlanır. (Ohdo S.2007)

2.5. Hastalıklarda kronoterapi

2.5.1. Hipertansiyon:

Özellikle kan basıncı, gündüz-gece döngüsünün, ya da dinlenme-aktivite, davranışlardaki değişiklikler (aktivite rutini ve düzeyi, beslenme ve öğün zamanlaması, ruhsal stres ve postür), çevresel olaylar (ortam sıcaklığı ve gürültü düzeyi); plazma noradrenalin ve adrenalin düzeyleri (otonomic sinir sistemi), renin, anjiotensin ve aldosteron düzeyleri (renin-anjiotensin-aldosteron

sistemi (RAAS)) gibi nöral, endokrin, endotelyal ve hemodinamik değişkenlerdeki endojen sirkadyan ritimlerin bir sonucu olarak 24 saat içerisinde değişim gösterir. (Fabbian, F. *ve ark.* 2013), (Portaluppi, F. *ve ark.* 2012).

Herkeste olmasa da normotensif olan veya komplikasyonsuz esansiyel hipertansiyonu olan birçok bireyde hem sistolik kan basıncı (SKB) hem de diastolik kan basıncı (DKB) gece uyku sırasında en düşük düzeylerine iner, sabah uyanma ile artar ve gündelik aktivitelerin ilk saatlerinde en yüksek düzeylerine ulaşır. (Hermida, R. C., *ve ark.*, 2013)

2.5.2. Romatoid Artrit:

Aşağıda belirtilen kısımların içeriğine yönelik bir ön bilgi olarak ilk önce biyolojik zaman tutma kavramı ve mekanizmaları tartışılmıştır:

1. RA'in belirti ve bulgularındaki sirkadyan ritimler ve altta yatan sirkadyan kronopatoloji (hastalık aktivitesinde 24 saat süresince zamana bağlı öngörülebilir değişkenlikler).

2. RA kronoterapisindeki tarihsel gelişmeler (RA hastalık aktivitesinin sitokin biyobelirteçleri ve semptom şiddetindeki 24 saatlik kalıplar referans alındığında non-steroid anti-inflamatuar ilaçların [NSAİİ], sentetik glukokortikosteroidlerin ve diğer ilaçların salımı)

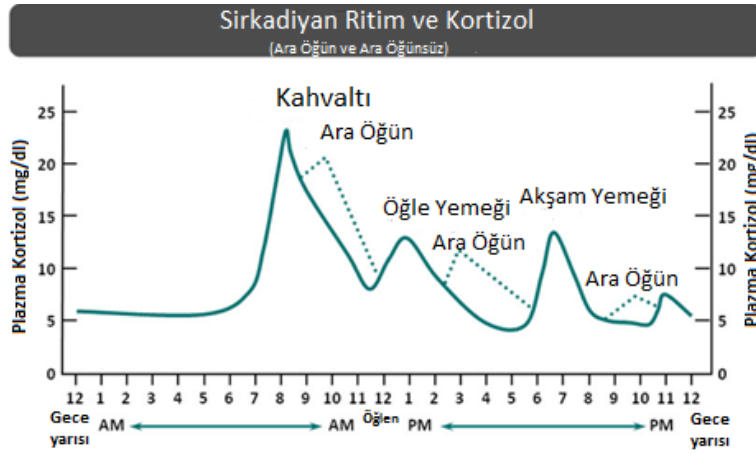
Vücuttaki belirgin 24 saatlik ritmik değişim nedeniyle, hayati tehlike oluşturan akut tıbbi olaylara (örn., İnme ve miyokard enfarktüsü) duyarlılık ve bu olayların oluşumunda ve hepsi değilse bile çoğu kronik tıbbi durumun (örn., alerjik rinit, astım, RA ve osteoartrit) klinik tablo ve belirtilerinin ciddiyetinde günün saatine göre oldukça öngörülebilir farklılıklar söz konusudur ve bunlar hastalık aktivitesinin spesifik sirkadyan belirteç ritimlerine göre ayarlanmış terapötik girişimler ile hafifletilebilir. (Smolensky MH, *et al.*, 2012)

Düşük veya orta şiddetli aktiviteye sahip RA hastalarında kortizolün sirkadyan ritmi normal olarak devam eder. Ancak, hastalık aktivitesi yüksek olan RA hastalarında bozulabilir - ritim amplitüdünde azalma ve artmış kortizol konsantrasyonları, sıklıkla sabah ve öğleden sonra çift zirve ve her gün akşamları adrenallerin "sessiz periyodu". (Sackett-Lundeen, L., 2012).

Yüksek ya da ilerlemiş hastalık aktivitesi olan RA hastalarında kortizol konsantrasyonları artma eğilimindedir ancak etkilenen dokuların patolojik yeniden modellenmesini karşılayacak yeterli

etkiye sahip değildir. Eklem ağrısı, sabah tutukluğu, fonksiyonel özürülük gibi RA semptomlarında 24 saat içinde gözlenen değişkenliklerin en büyük nedeni, hastalığı alevlendiren ve pro-inflamatuvar olan anahtar sitokinlerin sirkadyan ritmlerine karşılık anti-inflamatuvar hormon olan kortizolün dolaşımdaki konsantrasyonunda 24 saat boyunca gözlenen öngörülebilir farklılıklardır.

Plazma kortizol seviyeleri gün içerisindeki aktiviteler boyunca zirve yapar; ancak gece geç saatlerde ve sabahın erken saatlerinde belirgin olarak azalır ve dolayısıyla noktürnal olarak IL-6, TNF α ve çeşitli diğer enflamatuvar sitokinlerin neden olduğu artmış RA hastalık aktivitesine karşı koyamaz. (Sackett-Lundeen, L., 2012).



Şekil 3. Ara öğün alındığında ve alınmadığında sirkadyan ritim ve kortizol düzeyleri. Noktalı çizgi atıştırma varlığını, normal çizgi atıştırma yokluğunu belirtmektedir.

2.5.3. Diyabetes mellitus:

Günün saati, hastanın aktiviteleri ve ilaç alma zamanı kan glukoz düzeylerinde zirve ve çukur seviyelerin oluşum riskini etkilediğinden kronofarmakolojik unsurlar diyabetes mellitusun yönetiminde oldukça önemlidir. Vardiyalı çalışanlarda diyabet ve obezitenin arttığı, glukoz kontrolünün kötü olduğu, daha yüksek oranlarda kardiyovasküler hastalık ve mortalite gözleendiği iyi bilinmektedir. (Sagar Singh Jough, 2017).

Baharda saatlerin geri alınması artan miyokardiyal enfarktüs ile ilişkili bulunmuştur. Bu gözlemleri destekler nitelikte, davranışsal ve sirkadyan döngülerin bozulmasının arteriyel kan basıncı, glukoz, insülin, grelin, kortizol ve katekolaminlerde artış gibi olumsuz kardiyometabolik sonuçlar doğurduğunu gösteren kısa-dönemli deneysel çalışmalar da mevcuttur. (Scheer FA, Hilton MF, 2009)

Genetik çalışmalar, periodisitenin yüksek oranda korunmuş kontrol edicileri veya Zeitgeber'lere dayalı moleküler mekanizmalara işaret etmektedir göstermektedir. Bu moleküler saatler merkezi sinir sisteminde ve çevresel dokularda bulunur, birbirleriyle iletişim kurar ve değişen ortamlara göre tüm organizmada homeostazı korumak için tasarlanmış gibi görünen çok sayıda etmene tepki verirler. (Maury E, Ramsey KM, 2010)

İnsülin 8-30 dakikalık döngüsel bir ritim gösterebilir, bu şekilde optimal etki sergileyebilir. İnsülin salınımı ve etkisinin düzenleyicileri sirkadyan şekilde salgılanır insülin salımının modunu etkiler. Bu nedenle, maksimum ve minimum plazma insülin konsantrasyonu arasındaki fark kısa süreli ritmisite gösterir ve sabahın erken saatlerinde ve öğleden sonra geç saatlerdeki değişken insülin direnci kompleks sekonder sirkadyan ritimdir. (Maurya KK, Semwal BC, 2012)

2.5.4. Astım ve sirkadiyan ritim:

Astımın karakteristik özelliği, özellikle sabahın erken saatlerinde ve gece boyunca semptomların kötüleşmesidir. Astımda nokturnal semptomlar yaygındır ve tedavinin güçlendirilmesi için önemli bir işarettir. Öksürük ve dispne gibi noktürnel belirtilerin, havayolu limitasyonu ve havayolu aşırı hassasiyeti de dahil olmak üzere havayolu enflamasyonu ve fizyolojik değişkenlerdeki sirkadyan değişiklikler ile birlikte olduğunu gösteren çok sayıda araştırma mevcuttur. (Durrington, HJ, ve ark., 2014).

2.5.4.1. Astım semptomlarında sirkadiyan değişkenlikler:

Astım güçlü bir sirkadyan ritmi olan bir hastalıktır. Astım semptomları sıklıkla sabahın erken saatlerinde, sabah saat 4 civarında alevlenme gösterir Astımdaki ani ölüm olayları da genellikle bu saatlerde olur. (Cochrane GM ve Clark TJH, 1975)

Astımlı 7.729 hastayı kapsayan bir araştırmada, hastaların % 74'ünün haftada en az bir kez astım belirtileri ile uyandığı; % 64'ünde haftada en az üç kez gece semptomları olduğu ve hastaların yaklaşık % 40'ının her gece semptomdan yakındıkları bildirilmiştir. (Turner-Warwick, 1988)

2.5.4.2. Akciğer fizyolojisinde sirkadiyan değişkenlikler:

Hava yolu direncinin fizyolojik parametreleri olan 1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1) ve pik ekspiratuvar akış hızı (PEFR), solunum kliniklerinde ve ilaç denemelerinde yarar ölçütleri olarak sıklıkla ölçülür. Hem FEV1 hem de PEFR, sağlıklı bireylerde sirkadiyan bir şekilde değişir ve en düşük düzeyleri sabah saat 4:00 civarlarında gözlenir. Bununla birlikte, astımda, FEV1 ve PEFR'nin sirkadiyan ritimlerinin genliği büyük ölçüde artmıştır. (Sutherland ER, 2005)

2.5.5. Epilepsi:

Epilepsi ile 24 saatlik ritimler arasındaki karşılıklı ilişkinin birçok epilepsi sendromu için söz konusu olduğu iyi bilinmektedir. Endojen 24 saatlik ritimler epilepsi nöbetlerini etkiler ve nöbetlerin yinelenmesinde 24 saatlik kalıplara neden olur. (Loddenkemper T, *et al.*, 2011)

Şimdiye kadar, 24 saatlik ritimlerin nöbet yönetimi üzerindeki etkileri büyük oranda göz ardı edildi. Tartışacağımız gibi, tedaviyi bireyin nöbet açısından en riskli olduğu zamana göre ayarlayarak tedavinin etkinliği iyileştirilebilir ve yan etkiler minimuma indirilebilir. (Stanley, DA, *ve ark.*, 2014)

Bu kronoterapötik yaklaşım, farmakolojik tedavinin seçimine, zamanlamasına ve uyarıcı cihazların programlanmasına uygulanabilir. Ayrıca, uykuda ve sirkadiyan ritimde kronik bozulma, bilişsel bozukluklar, duygusal bozukluklar ve nöbetlere artmış yatkınlık gibi olumsuz sonuçlar doğurabilir. (Smyk MK, *et al.*, 2012), (Wulff K, *et al.*, 2010).

Krono-epileptoloji olarak adlandırılan epilepsinin kronoterapötik tedavisi sayesinde (8), epilepsi tedavisinin iyileştirilmesi, yan etkilerin azaltılması ve hastanın yaşam kalitesinin artırılması mümkündür. Bu derlemede önce sirkadiyan sisteme genel bir bakış sunacağız (bkz. "Beyindeki

Sirkadyan salınımlar" bölümü). Ardından epilepsi ile 24-saatlik ritimler arasındaki karşılıklı etkileşimleri tartışacağız (Stanley, D.A., *ve ark.*, 2014).

2.5.5.1. Diürnal ritimlerin epileptik nöbetler üzerine etkisi

Vücutta çok sayıda günlük ritim vardır. Bunların kaynağı ve işlevi; istirahat, beslenme ve üreme için optimal zamanları belirleyen ekstrinsik 24 saatlik gündüz-gece döngüsüne dayandırılabilir. (Stanley, DA, *ve ark.*, 2014)

Gezegende yaşayan çoğu organizma bu günlük döngüye tabidir. Memeliler, sindirim aktivitesi, uyku-uyanıklık durumu, istirahat-aktivite döngüsü ve iç vücut sıcaklığını da içeren, küresel olarak düzenlenen işlevlerinde 24 saatlik ritimler sergilerler. Sirkadyan sistem düzgün çalıştığında, bu 24 saatlik süreçleri koordine etmek için hizmet eder. (Beersma DG, Gordijn MC, 2007)

Bir dizi çalışmada bu problem ele alınmış ve uykuya ilave olarak sirkadyan zamanlama sisteminin de nöbetlerin düzenlenmesinde doğrudan rol alabileceği gösterilmiştir. İlk olarak, spontan limbik epilepsi rat modelinde, nöbetlerdeki 24-saatlik ritmin kontrollü olarak aydınlık-karanlık döngüsünde tutulan hayvanlarda gözlendiği ve hayvanlar sürekli olarak karanlıkta tutulduklarında da devam ettiği gösterilmiştir. (Quigg M, *et al.*, 2000) (Stanley, D. A.,*et al.*, 2014).

Ayrıca, nöbetler aydınlık-karanlık ortamındaki hayvanlarda ağırlıklı olarak hareketsizlik dönemlerinde gerçekleşirken sürekli karanlığa geçildiğinde nöbetlerin oluşumundaki bu durum tercihi kaybolmuştur. Bu da sürekli karanlıktaki hayvanların nöbetlerinde gözlenen 24 saatlik ritmin aktivite durumundaki değişiklikler tarafından yönetilmediğine işaret etmektedir.

Bunun yanında, çeşitli araştırmalarda nöbet aktivitesinin en yüksek olduğu zamanlar araştırılmış ve bunun nöbet odağının lokasyonuna bağlı olarak değişkenlik sergilediği gösterilmiştir. Özellikle, yakın zamanlı bir klinik çalışmada biri limbik, biri parietal bölgede olmak üzere iki ayrı epileptik odağı olan ve tıbbi tedaviye yanıt vermeyen bir hasta incelenmiştir. Bu çalışmada her iki odaktan kaynaklanan nöbetlerin de 24 saatlik periyodlar göstermesine rağmen bu ritimlerin birbirileri ile

aynı fazda olmadıkları, temporal nöbetler öğle civarında zirve yaparken parietal nöbetlerin sabahın erken saatlerinde zirve yaptığı bulunmuştur. (Quigg M, Straume M., 2000).

Fokal epilepsilerle ilgili çok sayıda çalışmanın özetlendiği bir incelemede nöbet odağının lokasyonu ile nöbet aktivitesinin zirve yaptığı zaman arasında ilişki gösterilmiştir. Yakın zamanlı bir çalışma, yaş ve nöbet semiyolojisinin, epileptik nöbetlerin diüurnal kalıplarını etkileyebileceğini göstermektedir. (Mirzoev A, *vd.*, 2012)

2.5.6. Asit Sekresyonu:

Noktürnal Asit Yükselmesi, kısaca mide içi pH'nın gece ortası gibi en az bir saat boyunca 4'ün altına düştüğü patolojik durum olarak tanımlanabilir. (Fass, R. 2004)

Uyku sırasında salivasyonun, yutkunmanın ve bunu izleyen peristaltik hareketlerin anlamlı oranda azaldığı ve böylelikle özefagusta salgılanan asitin temizlenmesinin geciktiği, bunun da uzun süreli asit-mukozal temasa yol açarak gastrointestinal mukozada hasara neden olduğu klinik olarak kanıtlanmıştır (Bernoville, F.2002)

Geceyarısı dolaylarındaki bu fizyolojik asit sekresyonunun histamin salınımının sirkadyan davranışına yanıt olması araştırılmıştır. Gece histamin sekresyonunun protein kinazları aktive ederek H⁺/K⁺ adenosin tri-fosfat pompasını aktifleştirip mide lumenine K⁺ ile değişmeli olarak hidrojen iyonları salgılattığı, bu nedenle de sirkadyan asit sekresyonunun tetikleyicisi olduğu bildirilmiştir. (Shargel, L. ve Mutnick, A., 2006)

Histaminin reseptörlerine bağlanmasının gerçekleşeceği zamanda ilacın salınmasını sağlayan bir dozaj formu mide içi asit salgılanmasının tam zamanında engellenmesini sağlayarak sirkadyan ritim sergileyen bu patolojik durumun tedavisinde mucizevi bir etki gösterebilir. Güçlü bir H₂ reseptörü antagonisti olan famotidin antasit pazarında bir öncü olmuştur ancak proton pompa inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle bu ilacın pazar payı azalmaya başlamıştır. (Agarwal, V. & Bansal, M., 2012).

Yeni yapılan klinik araştırmalarda proton pompa inhibitörlerinin noktürnal asit yükselmesini (fazla histamin sekresyonu ve bunların reseptöre bağlanması ile asit sekresyonu oluşması) önlemediğinin gösterilmesi, bu ilacın noktürnal asit yükselmesini kontrol etmede potansiyel kullanımı ve dolayısıyla bu patolojik durumun gastrointestinal kanalda neden olabileceği hasarın önlenmesi için yeni ufuklar açmıştır. (Agarwal, V. & Bansal, M., 2012).

İncelenen 27 çalışmadan ikisinde proton pompa inhibitörleri (PPI) için veriliş zamanının etkisi değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da örneklem boyutu küçük olup çalışmaların desteklenip desteklenmediği belirtilmemiştir. Rabeprazole 20 mg için gastroözefajeal reflü hastalarında (n=20) akşam ilacın uygulanması toplam özefajeal asit maruziyetini daha etkili şekilde normalize etmiş ve noktürnal gastroözefajeal reflü hastalığında anlamlı oranda daha iyi kontrol sağlamıştır. (Pehlivanov, ND, *vd.*, 2003)

Omeprazol 40 mg için, gündüz ortalama mide pH'sı sabah alındığında akşam alınmasına göre daha yüksek saptanmıştır (0,72 - 0,91 pH, $p<0.01$); gece ortalama mide pH'sı ise ilaç akşam alındığında sabah alınmasına göre daha yüksek bulunmuştur (0,64 - 0,83 pH, $p=0.02$). Bu durum, reflüsü fiziksel aktiviteye bağlı hastalarda omeprazolün sabah alınmasının daha uygun, gece reflüsü olan hastalarda ise akşam alınmasının daha uygun olacağını göstermektedir (Kaur, G., 2016).

2.5.7. Kanser:

Kemirgen modellerinde ve kanser hastalarında sabit hızda ya da uygunsuz zamanda ilaç verilmesi ile kıyaslandığında kemoterapinin uygun şekilde sirkadyan zamanlaması ile tolere edilebilirlik 5 kata kadar artar, antitümör etkinlik ise neredeyse iki katına çıkar (Le'vi ve ark., 2010).

Ancak, gastrointestinal malignensilere karşı etkili bir topoizomera z I inhibitörü olan irinotekan ile yapılan yakın zamandaki bir çalışmada gösterildiği üzere, optimal sirkadyan zamanlama, aynı aydınlık-karanlık döngüsüne maruz kalsalar bile farelerin cinsiyetine ve genotipine bağlı olarak 8 saate kadar farklılık gösterebilmektedir (Li, *vd.*, 2013).

Bu durumun klinik önemi üç uluslararası randomize çalışmanın yakın zamanlı bir meta-analizinde gösterilmiş olup, 5-fluorourasil-lökovorin-oksiplatin tedavisinin sabit sirkadyan bir şekilde

verilmesi ile metastatik kolorektal kanserli erkek hastalarda hastaliksız ve genel sağkalımda anlamlı iyileşme görülürken aynı iyileşme kadın hastalarda gözlenmemiştir (Giachetti ve ark., 2012)

Metastatik kolorektal kanserli 436 hastayı içeren bir havuz çalışmasında, istirahat-aktivite ritimleri sağlam olan kanser hastalarında, bu ritmin değişmiş olduğu hastalarla kıyaslandığında her iki sağkalım sonucunun da iki katına uzadığı görülmüştür (Le'vi ve ark. 2010).

Ancak istirahat-aktivite ritminin kare dalga kalıbı, vücut sıcaklığına kıyasla sirkadyan faz bakımından kötü presizyon sağlamaktadır. Her iki ritim de merkezi sirkadyan pacemaker'ı yansıtmasına rağmen, supra-kiazmatik çekirdeklerin (SCN) farklı alanlarından kaynaklanmaktadır (Roche, V. Pet al., 2014).

Dolayısıyla her iki sirkadyan biyobelirtecin birlikte ölçülmesi kanser hastalarında Sirkadyan Zamanlama sisteminin (SZS) daha net belirlenmesine ve kronoterapi zamanlamasının ve dozajın kişiselleştirilmesine yardım edebilir. (Sephton et al., 2013).

Bu gibi invazif olmayan sirkadyan biyobelirteçler sirkadyan bozulmanın erken sinyallerini de verebilir ki metastatik kolorektal, meme, akciğer ve böbrek kanserli hastalarda sirkadyan ritmin bozulması kötü sağkalım ile ilişkilendirilen bir bulgudur (Cohen, vd., 2012) (Innominato, vd., 2013)

Tablo.1 Hastalıklar ve kronopatolojik özellikleri

Hastalık	Kronopatolojik özellikleri
Peptik ülser	Asit salgılanması öğlen ve gece yüksek.
Astım	Atakların gece veya sabah erken saatlerde yoğunlaşması.
Kardiyovasküler hastalıklar	KB uyku döngüsü esnasında en düşüktür ve sabah erken saatlerde yükselir.
Artrit	Sabah ağrı, gece daha fazla ağrı
Diyabetes Mellitus	Yemek sonrası kan şekeri düzeyinde artış
Hiperkolesterolemi	Kolesterol sentezi genellikle geceleri gündüze göre daha yüksektir.

2.5.8. Ağrının kronobiolojisi:

Nöropatik koşullarla ilişkili ağrının bazen farklı zamansal dalgalanmalar gösterdiği bilinmektedir ve klinik gözlemler nöropatik ağrının (NA) genellikle uyku saatlerinde kötüleşebildiğine işaret etmektedir. Ancak nöropatik ağrının şiddetinin uyanma saatlerindeki zamansal ilerlemesi literatürde pek ilgi çekmemiştir. (Turk, D. C., 2011) (Haanpää, M. *et al.*, 2011).

2006 yılında grubumuz tarafından yapılan ve ağırlı diyabetik periferik nöropati (DPN) veya post-herpetik nöralji (PHN)'ye sahip hastaların dahil edildiği karma bir klinik kohortta ortalama olarak ağrı şiddetinin gün içerisinde artış gösterdiği saptanmıştır. (Odreich M, *et al.*, 2006).

Çeşitli tıbbi durumların ağrı şiddetindeki zamana bağlı ritimler Burada ilgi çekici bir nokta, angina pectoris, miyokard enfarktüsü, migren, romatoid artrit ve diş ağrısı olan hastalarda sabah ağrısının olmasıdır.

Öte yandan, akşam veya gece ağrısı biliyer kolik, kanser ve dinmeyen ağrısı olan hastalarda daha sık gibi görünmektedir. Bununla birlikte, artrit ağrı, gastro-özefajeal reflü, renal kolik, diş ağrısı ve doğum ağrısının sirkadyan ritmiyle ilgili veriler de bahsedilmeyi hak etmektedir. (Bruguerolle, B., & Labrecque, G., 2007)

2.6. Kronoterapi bakımından kullanılan ilaçlar:

2.6.1. β_2 -adrenerjik agonist ilaçlar:

B₂-agonistler (BA) hava yolu düz kasını gevşeterek havayolu çapını artırır ve bronkokonstriksiyonu hafifletirler. Ancak, BA'lerin anti-inflamatuvar etkileri de mevcuttur. Plazma epinefrini sirkadyan bir ritim gösterir, hem sağlıklı kişilerde hem de astımlı hastalarda en düşük düzeyleri saat 04:00'te, en yüksek düzeyleri ise 16:00'da gözlenir. (Maneechotesuwan K, *vd.*, 2005)

BA olan procaterol ve fenoterol'ün her ikisinin de insan bronşiyal epitelyal hücrelerde in vitro olarak hPer1 mRNA ekspresyonunu güçlü şekilde uyardığı bildirilmiştir.39 adet BA genellikle inhale edilebilir formda olup etki süresi yaklaşık 4 saat olan kısa etkili BA'lar ve 12-24 saat arasında olan uzun etkili BA'lardan oluşmaktadır. (Durrington, HJ,*ve ark.*, 2014).

Kısa etkili BA'ler bronkokonstriksiyonun anında hafifletilmesi için "hafifletici" ilaçlar olarak reçete edilirler. Uzun etkili BA'lerin çoğunluğu arosol olarak inhale edilirler (daha az yan etki ile doğrudan hedef bölgeye uygulanma avantajı). Uzun etkili BA'ler tablet formunda ağızdan alınabilirler ya da yapıştırma bantları biçiminde transdermal preparat şeklinde olabilirler.

2.6.2. Teofilin ve noktürnal astım:

Noktürnal astım atakları nadiren gecenin ilk yarısında başlar. [8] Ciddi astım ataklarının yaklaşık %80'i gece yarısı ile 08:00 arasında gerçekleşir, astım nedeniyle ölümler de yine bu saatlerde daha sıktır. (Yassin, A.,*et al.*, 2012)

Noktürnal astımın tedavisinde ya salmetrol inhaler gibi uzun etkili bir B2 agonist ya da sürekli salınımlı teofilin gibi bir bronkodilatör kullanılır. (D'Alonzo GE, *et al.*, 1990)

Sistemik kortikosteroid ilaçlar güçlü anti-inflamatuvarlardır ve ağır astımı vakalarda kullanılabilirler. İn hale steroidler oral steroidlere tercih edilirler çünkü daha az yan etkiye sahiptirler. Ancak, şiddetli noktürnal astımda akşam oral steroid ilaç kullanımı gerekebilir. (Yassin, A.,*et al.*, 2012)

Noktürnal astımın tedavisinde sık kullanılan ilaçlardan biri olan teofilin bu çalışmada model ilaç olarak seçilmiştir. Seçici olmayan fosfodiesteraz inhibitörüdür, ayrıca solunum kası fonksiyonunu ve mukosilyer temizlenmeyi artıran bir bronkodilatördür; aynı zamanda ventilasyonu iyileştirmek üzere merkezi sinir sistemi üzerine de etki eder. Teofilinin ana etki mekanizması adenozin reseptörünün antagonizmasıdır. (Yassin, A.,*et al.*, 2012)

Noktürnal astımın yönetimi için teofilinin modifiye bir şekilde salındığı ilaçlar geliştirilmeye çalışılmıştır. Shivakumar ve ark. Eudragit S-100 kullanarak teofilinin kronoterapötik salınımı için kapsüller içinde pH'ya duyarlı mini-kapsüller tasarlamıştır. Tabletlerin daha yüksek pH'da etkili bir şekilde salınmalarını sağlamak üzere mide asidine direnç kazandırmak için %10'luk ek bir ağırlık ile kaplama yapılmasının yeterli olduğunu bildirmişlerdir. Yakın zamanda noktürnal astımı kontrol etmek için çok partiküllü pulsatil kolonu hedef alan ilaç salımı geliştirilmiştir. (Shivakumar *et al.*, 2007) (Kadam VD, Gattani SG, 2010).

2.6.3. Statin:

Temel klinik uygulamalar rehberine göre statinler lipid düşürmede tercih edilecek ilk ajanlardır (Stone, 2014). Etki mekanizmaları, kolesterolün biyosentezinin ilk basamaklarından birinin inhibisyonuna dayanmaktadır (Smith, 2009).

Kolesterol sentezi ana olarak gece (00:00 - 06:00 arası) meydana gelir ve her 24 saatte tekrarlanan bir sirkadyan ritim izler (Izquierdo ~~Pal2014~~ ^{Pal2014}es

Bu periyodik sentez nedeniyle lipid düşürücü tedavinin biyolojik ritme uygun olarak düzenlenmesi, yani kronoterapi mümkündür. Kronoterapi, ilaçların alındığı zamana göre farklı etkilere sahip olabilecekleri görüşüne dayanmaktadır (Sánchez, 2005).

Ancak, rutin klinik pratikte statinler günde bir kez olarak reçete edilir ve ne zaman alınmaları gerektiği belirtilmez dolayısıyla, kolesterolün sirkadyan ritmi dikkate alınmaz (San Vicente, 2008).

Farklı kardiyovasküler olaylar (miyokard infarktüsü, ani ölüm ve inme) sirkadyan bir ritim izlerler, insidansları saat 6:00 ve 12:00 arasında artış gösterir (Izquierdo ~~Pal2014~~ ^{Pal2014}es, Günün belirli saatlerinde kardiyovasküler riskte gözlenen artışın kan basıncı ve kolesterol sentezindeki değişkenliklerin sirkadyan kalıbına paralel olarak gerçekleşmesi mümkündür (Kozak, 2003).

Statinlerin ikincil önleme için kardiyovasküler hastalık riskini azalttıkları gösterilmiştir. Prensip olarak daha kısa yarı ömrü olan statinler (bir ile beş saat) akşam alındıkları takdirde daha etkili olacaktır, daha uzun yarı ömürlü olanlar ise günün herhangi bir saatinde alınırlarsa eşit ölçüde etkili olabilirler. (Izquierdo ~~vd., 2011~~ Palomares, 2016)

Bunun nedeni, kısa yarı ömürlü statinlerin (örn, lovastatin, simvastatin) en etkin oldukları dönemin kolesterol biyosentezinin zirve yaptığı zaman ile örtüşmesidir. Sistemik bir incelemede alındıkları zamana göre (sabah veya akşam) statinlerin kan kolesterol düzeyleri üzerine etkileri incelenmiş, LDL düzeylerinde optimal düşme sağlanması için simvastatinin akşam alınmasının gerektiğini destekleyen yeterli kanıtlar elde edilmiştir (Plakogiannis, 2007).

İncelemede ayrıca lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, atrovastatin ve fluvastatin ile optimal LDL düşürücü etkinin sağlanması amacıyla en uygun alınma zamanlarının belirlenmesi için titiz ve sağlam çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Plakogiannis, 2007) .

Bununla birlikte, bazı statinlerin sabah alınmasının akşam alınmasına göre LDL kolesterol düzeylerinde daha az bir düşme (8.5 mg/dL daha az) sağladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Izquierdo ~~vd., 2011~~ Palomares, 2016).

2.7. Kronoterapide ilaç salım sistemi:

2.7.1. Kronotropik sistem:

Kronotropik sistem, ilacı içeren bir çekirdek ve bunun etrafında gecikme fazını sağlayan hidrofilik şişebilen HPMC kaplamadan oluşur (Gazzaniga *vd.*, 1994).

Mide boşalma zamanındaki değişkenliğin üstesinden gelmek için dış tarafta bir enterik film kullanılabilir ve ince barsak geçiş zamanının değişmediği varsayılarak kolon-spesifik salınım elde edilebilir (Poli *vd.*, 1993).

Gecikme süresi HMPC'nin kalınlığı ve vizkozitesi ile kontrol edilir. Hem *in vitro* hem *in vivo* gecikme zamanları uygulanan hidrofilik geciktirici polimerin miktarı ile iyi korelasyon gösterir (Sangalli *vd.*, 2001).

2.7.2. "ZAMAN SAATI' sistemi:

Zaman saati sistemi, sulu dispersiyon ile kaplı katı dozaj formuna dayanan bir ilaç dağıtım aracıdır. Çekirdeğin etrafı 75°C'de hidrofobik birsüfaktan tabakasının sulu dispersiyonu (balmumu, carnubawax, poli {oksietilen} - sorbiton monooleat) ile kaplanır (Wilding *vd.*, 1994).

Çekirdek kaplamaya tutunmayı artırmak için suda çözünür bir kaplama uygulanır (Şekil 6). Eritme sıvısı ile temas ettiğinde dispersiyon rehidrate olur ve dağılır. Gecikme süresi filmin kalınlığı değiştirilerek kontrol edilebilir. Gecikme süresi, yani rehidrasyon için gerekli olan süre sona erdiğinde, çekirdek ilacı hemen serbest bırakır. Bu sistemle *in vitro* ve *in vivo* şartlarda tekrarlanabilir sonuçlar elde edilmiştir (Sandrine *ve ark.*, 2005).

3. Materyal ve Metod:

3.1. Çalışma Modeli

Bu çalışmada kesitsel tanımlayıcı araştırma modeli kullanılmıştır.

3.2. Çalışmanın amacı

Çalışmanın amacı, Muğla, Türkiye'de eczane eczacılarının kronoterapi hakkında temel farkındalık düzeylerinin ve tutumlarının değerlendirilmesidir. Ayrıca, çalışmada pratikte uygulanmakta olan kronoterapi hakkındaki kanıta dayalı bilgilerle ilgili olarak altta yatan boşlukların ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

3.3. Anket Formu:

Çalışmada kullanılan anket formu 2016 yılında Gagandeep Kaur tarafından Sidney Avustralya'da son sene eczacılık öğrencileri arasında kronoterapi hakkındaki farkındalıklarını (bilgi düzeylerini) ve genel tutumlarını ölçmek amacıyla geliştirilmiştir.

3.3.1. Anketin validasyonu:

Anket, söz konusu alandaki terminolojiye aşina olan bir uzman ve sağlık çalışanı tarafından İngilizce'den Türkçe'ye çevrilmiş ve daha sonra anadili Türkçe olan iki bağımsız çevirmene gönderilerek test anketinin hedef dilde eşdeğerliğini korumak için tekrar İngilizce'ye çevirtilmiştir. Daha sonra ana çalışmada yapılanla tıpatıp aynı şekilde 10 eczacı üzerinde bir pilot çalışma yapılmıştır.

3.3.2. Anket soruları:

Yapılan değişiklikler sonrasında anket formu Demografi, Farkındalık ve Tutum bölümlerinden oluşmuştur.

Demografi kısmında 4 soru bulunmaktaydı ve eczacının iş tecrübesi, yaşı, cinsiyeti ve eğitim düzeyini kapsamaktaydı. Farkındalık kısmında sirkadyan ritim hakkındaki bilgi düzeyini ölçmek için 12 soru ve kısa bir ana açıklama ile içlerinden bir tanesinin doğru olduğu 4-5 yanıt seçeneği tarafından değerlendirilen klinik vaka çalışmaları bulunmaktaydı. Tutum bölümünde Likert ölçeği tipinde yanıt seçenekleri olan 7 ifade yer almaktadır..

Bu ifadeler öğrencinin kronoterapinin ilkelerini ileriki meslek yaşamlarında kullanmaya yönelik tutum ve istekleri ile ilgilidir.

Her bir ifadeyi izleyen Likert ölçeği yanıtları "Kesinlikle Katılmıyorum", "Katılmıyorum", "Normal", "Katılıyorum" ve "Kesinlikle Katılıyorum" şeklindedir.

3.4. Veri toplama ve örnekleme:

Çalışma 1 Temmuz ile 1 Eylül 2017 tarihleri arasında yapılmıştır. Veri toplama yöntemleri online web anketi, Google Form yardımı ile mail anketini (web-tabanlı ücretsiz anket motoru) içermektedir.

İki hafta aralıklara iki hatırlatıcı e-mail gönderildi. Uygulanabilen her bir soruya yanıt verilmesi zorunluydu, bu nedenle eksik yanıtlar olmadı.

Gereken minimum örneklem boyutunu belirlemek üzere Raosoft yazılımı (Raosoft. Inc, Seattle, ABD) kullanıldı. Yüzde 5 hata payı, %95 güven aralığı ve %50 yanıt dağılımı baz alınarak 450 eczacıdan en az 90 eczacının çalışmaya katılması gerektiği tespit edildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel hesaplamaları ve analiz Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi (SPSS) 20.0 ile yapıldı.

Cinsiyet, yaş, deneyim yılı ve eğitim seviyesi gibi çalışma örnekleminin tanımlayıcı özelliklerini incelemek için frekans analizi ve yüzde hesaplandı.

Farkındalık skoru, genel tutum skoru gibi sürekli veriler için aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler gibi tanımlayıcı istatistikler hesaplandı.

İstatistiksel hipotez test yöntemlerini belirlemek için ölçek puanları dağıtım özellikleri normallik açısından incelendi. Bu amaçla, Kolmogorov-Smirnov normallik testi, Shapiro Wilk normallik testi, Q-Q grafikleri, çarpıklık ve basıklık değerleri tüm demografik veriler için analiz edildi. Tüm toplanan bilgileri kullanarak, tüm veri analizinde non-parametrik hipotez testleri kullanıldı.

Ölçek puanları arasındaki olası ilişkileri anlamak için Pearson korelasyon testi kullanıldı.

İki cinsiyet grubu arasında ölçek skorlarını karşılaştırmak için Mann Whitney U testi uygulandı. Ayrıca, her cinsiyet grubu içinde ölçek puanlarını katılımcıların aylık gelir düzeyi ve teslim (delivery) üzerinden geçen zaman açısından karşılaştırmak için Mann Whitney U testi kullanıldı.

Eğitim düzeyleri, yaş grupları ve katılımcıların deneyimi süresine göre ölçek skorları arasındaki farklılığın anlamlılığını test etmek için Kruskal Wallis testi uygulandı. Bu bağımlı değişkenin ikiden fazla bağımsız kategoriye sahip olması nedeniyleydi. İstatistiksel anlamlılık durumunda söz konusu gruplar arasında ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi uygulandı.

Mevcut alışma örnekleminde tutum skorunun güvenilirliğini anlamak için hesaplanan Cronbach Alpha 0.91 olarak bulundu.

Her bir istatistiksel yöntemin ilgili analiz sonucu metin içerisinde ilgili tablolarda verildi. Tüm alışma için anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.

3.6. Etik Unsurlar:

Çalışma 32. Bölge Muğla Eczacı Odası tarafından onaylandı. Araştırma gözlemsel çalışma olarak nitelendirildi.

4. Bulgular:

Tablo 2. Katılımcıların demografik verileri

Özellikler	(n = 152)	Katılımcıların Yüzdesi %
Cinsiyet:		
Erkek	72	47.4
Kadın	80	52.6
Yaş:		
21-25	6	3.9
26-30	12	7,9
31 ve üzeri	134	88.2
Deneyim (Yıl):		
1-5	18	11,8
6-10	11	7.2
11-15	30	19,7
16-20	33	21.7
21 ve üzeri	60	39.5
Eğitim:		
Lisans	136	89.5
Master	15	9,9
Doktora	1	0,7

4.1. Katılımcıların demografik özellikleri:

Katılımcıların çoğu kadın (%52.6) idi ve erkekler (%47.4) oranındaydı. Yaş dağılımına göre incelendiğinde eczacıların %88,2'si 30 yaşın üzerinde idi ve 20 yıldan fazla deneyime sahip olanlar katılımcıların %39,5'ini oluşturmaktaydı. Katılımcıların çoğunluğu eczacılıkta lisans mezunu (%89,5) iken master derecesine sahip olanlar % 9,9 idi. Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 3 Katılımcıların kronoterapi hakkındaki farkındalıkları			
	Katılıyorum	Katılmıyorum	Farkında
Sirkadyan ritimler insan fizyolojik süreçlerini etkiler.	147(96.7%)	5(3.3%)	X
Hastalık durumları insan vücudundaki sirkadyan ritimlerin bozulması nedeniyle oluşmaz. *	44(%28.9)	108(71.1%)	X
Sirkadyan ritimler birçok hayvan türünün fizyolojik süreçlerindeki yaklaşık 24 saatlik bir süreye (döngü süresi) sahip döngülerdir.	136(89.5%)	16(10.5%)	X
İlaçların farmakokinetiği ile ilişkili olarak sirkadyan ritimler ilacın emilimini etkileyebilir.	144(94.7%)	8 (5,3)	X
24 saatlik bir dönem içerisinde kolesterol biyosentezi sabah zirve yapacak şekilde bir kalıp izler.*	114(75%)	38(25%)	-
Daha uzun yarı ömürlü olan statinler günün herhangi bir saatinde alınabilir.	73(48%)	79(52%)	X
24 saatlik bir dönem içerisinde gastrointestinal motilite gece azalan bir kalıp izler.	143(94.1)	9(5.9%)	X
Astım belirtileri sıklıkla geceleri kötüleşir.	139(91.4%)	13(8.6%)	X
NSAİİ'lar (Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar) sıklıkla romatoid artrit gibi ağrı durumları nedeniyle verilir. Bu ilacı almak için en uygun zaman akşamdır.	111(73%)	41(27%)	X
AJ 25 yaşında peptik ülser tanısı konmuş bir erkektir. Doktoru her gün 40 mg omeprazol almasını tavsiye ediyor. Omeprazolün mide pH'sını artırma etkinliği sabah alındığında en yüksektir.	137(90.1%)	15(9.9%)	X
Prednizon anti-enflamatuar ve immün-baskılayıcı etkileri nedeniyle astım atakları gibi birçok durumda kullanılan bir kortikosteroiddir. Acil olmayan durumlar için bu ilacı en uygun alınma zamanı sabahtır.	119(78.3%)	33(21.7%)	X
Perindopril hipertansiyon tedavisinde sıklıkla kullanılan bir anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörüdür. Gece uykusu sırasında kan basıncı düşmeyen biri için en uygun alınma zamanı hergün akşam bir dozdur.	131(86.2%)	21(13.8%)	X

* Yanlış ifadeler

4.2. Farkındalık:

Katılımcıların farkındalıkları Tablo3'te gösterildi. Katılımcıların yaklaşık yarısı (% 52) statin alımı için doğru zamanı bildi, çoğu (%78,3) prednizolon alımı için uygun zamanı doğru bildi, yüksek bir oranı ise (%90,1) omeprazolün alınması için en uygun zamanın sabah olduğuna katıldı ve katılımcıların %86,2'si kan basıncını düşürmek için perindopril (ACEi)'in en uygun alınma zamanının akşam olduğuna katıldı.

Hastalık fizyolojisi ile ilgili olarak, katılımcıların çoğu (%71,1) insan vücudunda sirkadyan ritmin bozulması ile hastalıkların oluşabileceğine katılmadı ve yüksek bir oranı (%96,7)'si ise sirkadyan ritimlerin insanlarda fizyolojik süreçleri etkileyebileceğine inanmaktaydı.

Genel olarak, katılımcıların çoğu ilaçların alınması için optimal zamanın farkındalığını yükseltti ve bu durum klinik vaka çalışmaları ile ilgili sorulara (son 4 soru) yanıtlarında gözlemlendi.

4.3. Tutum:

Çalışmaya katılanların çoğu kronoterapinin ilacın etkinliğini artırabileceği (%61,2) ve ilacın olumsuz etkilerini azaltabileceği (%61,8) konusunda hemfikir iken katılımcıların %80,9'u hastalara ilaç kronoterapisi ile ilgili danışmanlık verilmesinin hastaların tekrar eczaneye gelme şansını artıracığına inanıyordu ki bu da örneklemimizde pozitif tutumun 28.2 ± 4.2 olduğu anlamına gelmekteydi.

Analiz sonuçlarına göre katılımcıların çoğu hastalara ilaçlarını en etkin oldukları sirkadyan zaman diliminde almaları konusunda danışmanlık verilmesi ile ilgili ifadeler (3, 4 ve 5 no'lu sorular) katılmaktaydı (sırasıyla %52,6, %61,8 ve %68,4 oranlarında).

Katılımcıların çoğu (%63,2) kronoterapinin eczacılık çalışanları için sürekli eczacılık eğitim aktivitelerinde ele alınması gereken bir alan olduğuna katılıyordu ve kronoterapi hakkında daha fazla bilgi edinmek için zaman ayırmaya istekliydiler (%65,8).

Tablo 4. Üç ölçek arasında korelasyon analizi

	Toplam Tutum (Mevcut)	Toplam Yönelim (Gelecek)	Toplam Farkındalık
Toplam Tutum	r 1		
	p		
Toplam Yönelim	r 0,661	1	
	p 0.000*		
Toplam Farkındalık	r 0,098	0,19	1
	p 0,232	0,019*	

*p<0,05

Tablo 4 katılımcılarda kronoterapi ilgili olarak toplam farkındalık, toplam tutum ve ileriki yönelimleri arasındaki korelasyon analizini göstermektedir.

Korelasyon tablosuna göre toplam tutum skoru ile toplam farkındalık skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamaktadır p=0.232.

Öte yandan, katılımcıların gelecekteki yönelimi ile tutumları arasında güçlü ve anlamlı bir korelasyon vardır r=0.66, p<0,05.

Gelecekteki yönelim ile farkındalık arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için hesaplanan korelasyon katsayısı r=0.19'dur ve istatistiksel olarak anlamlıdır p< 0,05

	Toplam tutum skoru			Toplam farkındalık skoru		
	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	p	Ort±SS	Ortanca Min.-Maks.	p
Cinsiyet						
Erkek(72)	28.1 ± 4,5	28 (7-35)	>0.05	14.8±1.8	14 (12-20)	>0.05
Kadın (80)	28.5 ± 4.1	28 (7-35)		14.4±1.1	14 (12-19)	
Yaş						
21-25 (6)	27.8± 3.4	28 (24-34)	>0.05	14.6±1.03	14 (14-16)	0.009
26-30 (12)	27.5± 3.3	27.5 (21-33)		15.4±1.31	15 (13-18)	
> 30 (134)	28.3 ± 4.4	28 (7-35)		14.5 [#] ±1.5	14 (12-20)	
Deneyim						
1-5 (18)	28.05 ± 3.0	28 (21-34)	>0.05	15.1 ± 1.8	15 (14-18)	>0.05
6-10 (11)	28.7 ± 4.3	28 (24-35)		14.5 ± 1.8	14 (12-19)	
11-15 (30)	27.9 ± 6.8	28 (7-35)		14.7 ± 1.8	14 (13-20)	
16-20 (33)	29.1 ± 3.2	28 (22-35)		14.2 ± 1.1	14 (12-19)	
>21 (60)	27.9 ± 3.4	28 (21-35)		14.6 ± 1.6	14 (13-20)	
Eğitim Seviyesi						
Lisans (136)	28.2 ± 4.3	28 (7-35)	>0.05	14.5 ± 1.4	14 (12-20)	>0.05
Yüksek Lisans (16)	28.2 ± 3.8	28 (24-35)		15 ± 1.4	14 (14-19)	

Tablo 5. Katılımcıların demografik özellikleri arasındaki ilişki: (Tutum ve farkındalık)

26-30 grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark (p<0,05)

Tablo 4'te gösterildiği gibi 30 yaşın üzerindeki grupta farkındalık düzeyi 14.5±1.5 iken 26-30 yaş grubunda ortalama skor 15.4±1.31 idi ve aralarında anlamlı fark vardı (p = 0,009).

5. Tartışma:

Bu çalışmada eczacıların kronoterapi hakkındaki bilgi açıkları ortaya çıkarılarak tutum, bilgi düzeyi ve uygulamaları değerlendirilmiştir. Eczacılar profesyonel olarak ilaç bilgileri ile donatılır ve ilaçlarla ilgili değerli bilgi kaynakları olarak görülürler, bu nedenle klinik pratikte kronoterapinin uygulanmasında doğal olarak önemli bir rol oynamaktadırlar. Kronoterapi sayesinde ilaçların olumsuz etkileri önlenerek hastalar açısından sonuçlarda iyileşme sağlanabilir.

Çalışma sonuçları yüksek oranda farkındalık olduğunu göstermektedir, özellikle sirkadyan ritimler ile fizyolojik süreçler, gastrointestinal motilite ve astım semptomlarının irdelendiği 1, 8 ve 10 numaralı sorularda pozitif farkındalık oranları sırasıyla 96.7%, 94.1% ve 91.4%, bulunmuştur. Öte yandan katılımcıların sadece %25'i kolesterol biyosentezinin sabahları zirve yapmadığını bilmekteydi.

Çalışma sonuçları, Sidney Üniversitesi'nde benzer bir kohort üzerinde yapılan ve uyku sağlığı ve sigarayı bırakma (eczacılık müfredatında kapsamlı bir şekilde ele alınmayan konular) konularıyla ilgili olarak düşük farkındalık fakat olumlu tutumun gösterildiği, farklı alanlarda yapılmış önceki üç çalışma ile karşılaştırıldığında zıtlık göstermektedir (Tze Min, et al., 2008), (Saba, M. ve ark., 2013).

Bu sonuçlar, toplum eczacılarının, kronoterapi prensiplerinin pratikte uygulanmasına yönelik görüşlerinin ve deneyimlerinin değerlendirildiği yakın zamanlı nitel bir çalışma ile zıtlık göstermektedir; söz konusu çalışmada kronoterapinin mevcut terapötik kanıtları hakkında farkındalığın az olduğu gösterilmiştir. Bu zıtlığın nedeni bizim örneklemimizin %40 oranında yüksek deneyime sahip olması olabilir. (Kaur, G., et al., 2016)

Eczacıların çoğu, hasta danışmanlığı ve pratikte kronoterapiyi uygulama isteği ile ilgili ifadelerle katılmışlardır. Bu da göstermektedir ki, modern eczacılık uygulamalarının ürüne odaklı uygulamalardan farmasötik bakıma doğru evrildiği gerçeğini dikkate alarak hastalara ilaçlarla

ilgili danışmanlık sağlama görevlerinin bilincindedirler. Bu bulgu, Nijerya'da yürütülen ve toplum eczacılarının sağlıkla ilgili konularda hasta eğitimine katkıda bulunduğunu bildiren bir çalışmanın (Olumide ve Oladipo, 2015) sonuçlarını destekler niteliktedir.

Çalışmamızın sonuçları katılımcılar arasında kronoterapiye ilişkin olumlu tutum ve farkındalık olduğunu göstermektedir. Bu durum yeterli farkındalığın kronoterapiye yönelik olumlu tutuma ve bunun sonucunda da iyi uygulamalara yol açabileceğine işaret etmektedir.

5.1. Çalışmanın güçlü yanları ve kısıtlılıkları:

Dağıtılan 450 anketten 152'sine yanıt alınması bu çalışma için iyi bir yanıt oranı olarak düşünülebilir; bu sayı Muğla ilindeki kayıtlı eczacıların %40'ına denk gelmektedir ve yansıtıcı bir örneklem büyüklüğü olarak değerlendirilebilir.

Çalışmanın ikinci bir güçlü yönü ise, Muğla içindeki tüm büyük şehir merkezlerinden eczacıların araştırmada yer almış olmalarıdır.

Anket, söz konusu alandaki terminolojiye aşina olan bir uzman ve sağlık çalışanı tarafından İngilizce'den Türkçe'ye çevrilmiş ve daha sonra anadili Türkçe olan iki bağımsız çevirmene gönderilerek test anketinin hedef dilde eşdeğerliğini korumak için tekrar İngilizce'ye çevirtilmiştir.

Ankete katılan eczacılar kronoterapi hakkında genellikle olumlu fikirlere sahiptiler, ancak ankete katılmak istemeyen eczacıların -ki bunlar özellikle daha genç yaşta olabilir çünkü katılımcıların çoğu yaşlı ya da orta yaşlı idi - farklı görüşlerde olması da mümkündür.

Eczacıların yanıtları arasında büyük farklılıklar gözlenmedi, bunun bir nedeni çalışmaya katılan eczacıların yaşlarının ve deneyimlerinin birbirine yakın olması olabilir. Ayrıca ifade edilen olumlu tutum ve uygulamaların Muğla ilinde eczacılık pratiği gerçekleri ile örtüşüp örtüşmediği sorusu da sorulmalıdır, bu sorunun cevabı daha iyi nesnel araçların kullanıldığı ileri çalışmalar ile araştırılabilir.

Çalışmanın bir başka kısıtlılığı da anketin yalnızca Muğla ilindeki serbest eczane eczacılarına uygulanmış olmasıdır.

6. Sonuç:

Sonuç olarak, bu çalışma bu bölgedeki konuyla ilgili ilk çalışma olup, toplum eczacıları arasında kronoterapiye yönelik olumlu tutumun varlığını göstermektedir. Bu sonuç, araştırmacıları kronoterapi bilincini ölçmek için daha fazla çalışma yapmaya teşvik etmeli ve eczacılık kurumlarını, eğitimcileri ve düzenleyici kurumları, serbest eczanelerde kronoterapinin uygulanmasının sıklığını ve kalitesini artırmak için teşvik etmelidir.

7. Kaynaklar:

Agarwal, V., & Bansal, M. (2012). Design and Optimization of a Chronotherapeutic Dosage Form for Treatment of Nocturnal Acid Breakthrough. *Current drug delivery*, 9(6), 608-616.

Albrecht, U. (2012). Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron*, 74(2), 246-260.

Asher, G., & Schibler, U. (2011). Crosstalk between components of circadian and metabolic cycles in mammals. *Cell metabolism*, 13(2), 125-137.

Beersma, D. G., & Gordijn, M. C. (2007). Circadian control of the sleep–wake cycle. *Physiology & behavior*, 90(2), 190-195.

Bernoville, F., Jain, B. Publishers: *Ulcer of the Stomach & Duodenum*, 2002.

Bruguerolle, B., & Labrecque, G. (2007). Rhythmic pattern in pain and their chronotherapy. *Advanced drug delivery reviews*, 59(9), 883-895.

Cochrane, G. M., & Clark, J. H. (1975). A survey of asthma mortality in patients between ages 35 and 64 in the Greater London hospitals in 1971. *Thorax*, 30(3), 300-305.

Cohen, L., Cole, S. W., Sood, A. K., Prinsloo, S., Kirschbaum, C., Arevalo, J. M., ... & Kentor, D. (2012). Depressive symptoms and cortisol rhythmicity predict survival in patients with renal cell carcinoma: role of inflammatory signaling. *PloS one*, 7(8), e42324.

D'Alonzo, G. E., Smolensky, M. H., Feldman, S., Gianotti, L. A., Emerson, M. B., Staudinger, H., & Steinijsans, V. W. (1990). Twenty-four hour lung function in adult patients with asthma. *Am Rev Respir Dis*, 142, 84-90.

Damiola, F., Le Minh, N., Preitner, N., Kornmann, B., Fleury-Olela, F., & Schibler, U. (2000). Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes & development*, 14(23), 2950-2961.

Duffield, G. E. (2003). DNA microarray analyses of circadian timing: the genomic basis of biological time. *Journal of neuroendocrinology*, 15(10), 991-1002.

Durrington, H. J., Farrow, S., & Ray, D. (2014). Recent advances in chronotherapy for the management of asthma. *Chronophysiol. Ther*, 4, 125-135.

Fabbian, F., Smolensky, M. H., Tiseo, R., Pala, M., Manfredini, R., & Portaluppi, F. (2013). Dipper and Non-Dipper Blood Pressure 24-Hour Patterns: Circadian Rhythm-Dependent Physiologic and Pathophysiologic Mechanisms. *Chronobiology international*, 30(1-2), 17-30.

Fass, R. (2004). Nocturnal acid breakthrough: A critical assessment. *Hospital Physician*, 47.
Giacchetti S, Dugue´ PA, Innominato PF, et al. (2012). Sex moderates circadian chemotherapy effects on survival of patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Ann Oncol*. 23: 3110–16.

Haanpää, M., Attal, N., Backonja, M., Baron, R., Bennett, M., Bouhassira, D., ... & Jensen, T. S. (2011). NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *PAIN®*, 152(1), 14-27.

Hermida, R. C., Ayala, D. E., Smolensky, M. H., Mojón, A., Fernández, J. R., Crespo, J. J., ... & Portaluppi, F. (2013). Chronotherapy improves blood pressure control and reduces vascular risk in CKD. *Nature Reviews Nephrology*, 9(6), 358-368.

Innominato, P. F. (2013). This is the accepted version of the following article: Innominato PF, Giacchetti S, Moreau T, Bjarnason GA, Smaaland R, Focan C, Garufi C, Iacobelli S, Tampellini M, Tumolo S, Carvalho C, Karaboué A, Poncet A, Spiegel D, Lévi F; International Association for Research on Time in Biology and Chronotherapy (ARTBC) Chronotherapy Group. *Cancer*, 119 (14), 2564-73.

Izquierdo

Álvarez, P., Fernandez

conventional statins therapy for the treatment of hyperlipidaemia. *The Cochrane Library*.

-Palomares, J
Esteban, J... & Pinar L

Kadam, V. D., & Gattani, S. G. (2010). Development of colon targeted multiparticulate pulsatile drug delivery system for treating nocturnal asthma. *Drug delivery*, 17(5), 343-351.

Kalsbeek, A., Mero, M., Roenneberg, T., & Foster, R. G. (2012). Interaction of central and peripheral clocks in physiological regulation. *The Neurobiology of Circadian Timing*, 199, 163.

Kaur, G., Gan, Y. L., Phillips, C. L., Wong, K., & Saini, B. (2016). Chronotherapy in practice: the perspective of the community pharmacist. *International journal of clinical pharmacy*, 38(1), 171-182.

Kaur, G., Phillips, C. L., Wong, K., McLachlan, A. J., & Saini, B. (2016). Timing of administration: for commonly-prescribed medicines in Australia. *Pharmaceutics*, 8(2), 13.

- Kaur, G., Phillips, C., Wong, K., & Saini, B. (2013). Timing is important in medication administration: a timely review of chronotherapy research. *International journal of clinical pharmacy*, 35(3), 344-358.
- Kornmann, B., Schaad, O., Bujard, H., Takahashi, J. S., & Schibler, U. (2007). System-driven and oscillator-dependent circadian transcription in mice with a conditionally active liver clock. *PLoS biology*, 5(2), e34.
- Kozak M. Circadian rhythms in cardiovascular diseases - arrhythmias [Cirkadianni rytmy u kardiovaskularnich onemocneni – arytmie]. *Vnitřni Lekarství* 2003;**49**(4): 297–301.
- Le'vi F, Okyar A, Dulong S, et al. (2010). Circadian timing in cancer treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 50:377–421.
- Lemmer, B. (2000, August). Relevance for chronopharmacology in practical medicine. In *Seminars in perinatology* (Vol. 24, No. 4, pp. 280-290). WB Saunders.
- Lemmer, B. The importance of biological rhythms in drug treatment of hypertension and sex-dependent modifications. *Chronophysiol. Ther.* **2012**, 2, 9–18.
- Li XM, Mohammad-Djafari A, Dumitru M, et al. (2013). A circadian clock transcription model for the personalization of cancer chronotherapy. *Cancer Res.* 73(22). doi: 10.1158/0008-5472.
- Loddenkemper, T., Lockley, S. W., Kaleyias, J., & Kothare, S. V. (2011). Chronobiology of epilepsy: diagnostic and therapeutic implications of chrono-epileptology. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 28(2), 146-153.
- Maneechotesuwan, K., Essilfie-Quaye, S., Meah, S., Kelly, C., Kharitonov, S. A., Adcock, I. M., & Barnes, P. J. (2005). Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma. *CHEST Journal*, 128(4), 1936-1942.
- Maury, E., Ramsey, K. M., & Bass, J. (2010). Circadian rhythms and metabolic syndrome. *Circulation research*, 106(3), 447-462.
- Maurya, K. K., Semwal, B. C., Singh, N., Vivek, S., & Khatoon, R. (2012). Chronopharmacology: a tool for therapy of diseases. *Int. Res. J. Pharm*, 3(5), 128-132.
- Mirzoev, A., Bercovici, E., Stewart, L. S., Cortez, M. A., Snead, O. C., & Desrocher, M. (2012). Circadian profiles of focal epileptic seizures: a need for reappraisal. *Seizure*, 21(6), 412-416.
- Odrich M, Bailey JM, Cahill CM, et al. Chronobiological characteristics of painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: diurnal pain variation and effects of analgesic therapy. *Pain*. 2006;120:207–212.
- Ohdo, S. (2003). Changes in toxicity and effectiveness with timing of drug administration. *Drug Safety*, 26(14), 999-1010.

Ohdo, S. (2007). Chronopharmacology focused on biological clock. *Drug metabolism and pharmacokinetics*, 22(1), 3-14.

Ohdo, S. (2010). Chronotherapeutic strategy: rhythm monitoring, manipulation and disruption. *Advanced drug delivery reviews*, 62(9), 859-875.

Pehlivanov, N. D., Olyae, M., Sarosiek, I., & McCallum, R. W. (2003). Comparison of morning and evening administration of rabeprazole for gastro-oesophageal acid breakthrough in patients with reflux disease: a double-blind crossover study. *Aliment Pharmacology & Therapeutics*, 18(9), 883-890.

Plakogiannis R, Cohen H. Optimal low-density lipoprotein cholesterol lowering - morning versus evening statin administration. *The Annals of Pharmacotherapy* 2007;**41**(1): 106–10.

Portaluppi, F., Tiseo, R., Smolensky, M. H., Hermida, R. C., Ayala, D. E., & Fabbian, F. (2012). Circadian rhythms and cardiovascular health. *Sleep medicine reviews*, 16(2), 151-166.

Quigg, M., & Straume, M. (2000). Dual epileptic foci in a single patient express distinct temporal patterns dependent on limbic versus nonlimbic brain location. *Annals of neurology*, 48(1), 117-120.

Quigg, M., Clayburn, H., Straume, M., Menaker, M., & Bertram, E. H. (2000). Effects of circadian regulation and rest—activity state on spontaneous seizures in a rat model of limbic epilepsy. *Epilepsia*, 41(5), 502-509.

Reinberg, A. (1976). New aspects of human chronopharmacology. *Archives of toxicology*, 36(3), 327-339.

Reinberg, A. E. (1992). Concepts in chronopharmacology. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 32(1), 51-66.

Reinke, H., Saini, C., Fleury-Olela, F., Dibner, C., Benjamin, I. J., & Schibler, U. (2008). Differential display of DNA-binding proteins reveals heat-shock factor 1 as a circadian transcription factor. *Genes & development*, 22(3), 331-345.

Roche, V. P., Mohamad-Djafari, A., Innominato, P. F., Karaboué, A., Gorbach, A., & Lévi, F. A. (2014). Thoracic surface temperature rhythms as circadian biomarkers for cancer chronotherapy. *Chronobiology international*, 31(3), 409-420.

Saba, M., Bittoun, R., Kritikos, V., & Saini, B. (2013). Smoking cessation in community pharmacy practice—a clinical information needs analysis. *SpringerPlus*, 2(1), 449.

Sackett-Lundeen, L. (2012). Rheumatoid arthritis: circadian rhythms in disease activity, signs and symptoms, and rationale for chronotherapy with corticosteroids and other medications. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*, 70(1), S3.

San Vicente R, Pérez I, Ibarra J, Berraondo I, Uribe F, Garcia de Madinabeitia JU, et al. Clinical practice guide on lipid management as a cardiovascular risk factor 2008 [Guía de práctica clínica Sánchez Merino J, Gil Guillén VF. Chronobiology, chronotherapy and vascular risk [Cronobiología, cronoterapia y riesgo vascular]. *Revista Clínica Española* 2005;205(6):283–6.

Scheer, F. A., Hilton, M. F., Mantzoros, C. S., & Shea, S. A. (2009). Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(11), 4453-4458.

Schulz, P., & Steimer, T. (2009). Neurobiology of circadian systems. *CNS drugs*, 23(2), 3-13.
Scott, M. D., Allene, J., & LaDou, J. (2001). Biological rhythms, shiftwork, and occupational health. *Patty's Toxicology*.

Sephton, S. E., Lush, E., Dedert, E. A., Floyd, A. R., Rebholz, W. N., Dhabhar, F. S., ... & Salmon, P. (2013). Diurnal cortisol rhythm as a predictor of lung cancer survival. *Brain, behavior, and immunity*, 30, S163-S170.

Sewlall, S., Pillay, V., P Danckwerts, M., E Choonara, Y., MK Ndesendo, V., & C du Toit, L. (2010). A timely review of state-of-the-art chronopharmaceuticals synchronized with biological rhythms. *Current drug delivery*, 7(5), 370-388.

Shargel, L., Mutnick, A. H., Swanson, L. N., & Souney, P. F. comprehensive pharmacy review. Wolters Kluwer (India) pvt.

Shivakumar, H. N., Suresh, S., & Desai, B. G. (2007). Design and evaluation of ph sensitive minitables for chronotherapeutic delivery of theophylline. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 69(1), 73.

Smith MEB, Lee NJ, Haney E, Carson S. Drug class review: HMG-CoA reductase inhibitors (statins). Update 5. www.ohsu.edu/drugeffectiveness/reports/final.cfm (accessed 30 December 2010).

Smolensky, M. H., & D'Alonzo, G. E. (1988). Biologic rhythms and medicine. *The American journal of medicine*, 85(1), 34-46.

Smolensky, M. H., & D'ALONZO, G. E. (1991). Investigative Protocols for Chronotherapeutics. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 618(1), 465-483.

Smolensky, M. H., Hermida, R. C., Haus, E., Portaluppi, F., & Reinberg, A. (2005). Biological rhythms, medication safety, and women's health. *Journal of Women's Health*, 14(1), 38-46.

Smolensky, M. H., Siegel, R. A., Haus, E., Hermida, R., & Portaluppi, F. (2012). Biological rhythms, drug delivery, and chronotherapeutics. In *Fundamentals and applications of controlled release drug delivery* (pp. 359-443). Springer US.

Smyk, M. K., Coenen, A., Lewandowski, M. H., & van Luijtelaaar, G. (2012). Internal desynchronization facilitates seizures. *Epilepsia*, 53(9), 1511-1518.

Sobrino, J., Casanas, L., Izquierdo, C., & Clavell, J. (2006). Circadian rhythm variability in arterial blood pressure. *Revista de enfermeria (Barcelona, Spain)*, 29(6), 50-52.

Stanley, D. A., Talathi, S. S., & Carney, P. R. (2014). Chronotherapy in the treatment of epilepsy. *ChronoPhysiology and Therapy*, 4, 109-123.

Stone, N. J., Robinson, J. G., Lichtenstein, A. H., Merz, C. B., Blum, C. B., Eckel, R. H., ... & Lloyd-Jones, D. M. (2014). American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 129(S2), S1.

Sutherland, E. R. (2005). Nocturnal asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 116(6), 1179-1186.

Turk, D. C., & Melzack, R. (Eds.). (2011). *Handbook of pain assessment*. Guilford Press.

Turner-Warwick, M. (1988). Epidemiology of nocturnal asthma. *The American journal of medicine*, 85(1), 6-8.

Tze Min Ang, K., Saini, B., & Wong, K. (2008). Sleep health awareness in pharmacy undergraduates and practising community pharmacists. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 33(6), 641-652.

Wulff, K., Gatti, S., Wettstein, J. G., & Foster, R. G. (2010). Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nature reviews. Neuroscience*, 11(8), 589.

Yassin, A. E. B., Aodah, A. H., Al-Suwayeh, S., & Taha, E. I. (2012). Theophylline colon specific tablets for chronotherapeutic treatment of nocturnal asthma. *Pharmaceutical development and technology*, 17(6), 712-718.

EK:

ANKET FORMU

Türkiye Muğla İlindeki Eczacıların Kronoterapiye Karşı Farkındalığının ve Tutumunun Değerlendirilmesi

Bu proje Yakın Doğu Üniversitesi tarafından, kronoterapiye karşı eczacının bilinç ve tutumlarını değerlendirmek amacıyla yürütülmektedir.

Kutuları uygun şekilde işaretleyin.

1. Katılımcıların Demografik Verileri

1.	Cinsiyet	Erkek		Kadın		
2.	Yaş	21 – 25		26 -30		31 -Üzeri
3.	Yılların Deneyimi	1 – 5	6 – 10	11 – 15	16 – 20	21 - Üzeri
4.	Eğitim seviyesi	Lisans		Yuksek lisans		Doktora

2. Farkındalık

Sirkadiyen(insan vücudunun biyolojik saatidir)ritimler	Katılıyorum	Katılmıyorum
Sirkadik ritimlerin insan fizyolojik süreçlerini etkiler.		
Hastalık koşulları, insan vücudundaki sirkadyen ritimlerin bozulmasıyla başlatılamaz.		
Çevresel ritimler, birçok türün fizyolojik süreçlerinde, yaklaşık 24 saatlik bir döngü (döngü süresi) olan döngülerdir.		
İlaçların farmakokinetiğine göre sirkadiyen ritimler ilaç emilimini etkileyebilir.		
24 saatlik bir zaman periyodunda, kolesterol biyosentezi hızı sabahları zirveye çıkma paternini izler.		
Daha uzun yarı ömürlü statinler günün her saatinde alınabilir.		
24 saatlik bir periyotta Gastrointestinal motilite, gece azalma modelini izler.		
Astım semptomları genellikle gece kötüleşir.		
NSAİİ'ler (steroidal olmayan anti-inflamatuar ilaçlar) sıklıkla romatoid artrit gibi ağrı durumlarında kullanılır. Bu ilacın alınmasının en uygun zamanı Akşam saatleridir.		

AJ, peptik ülser teşhisi konan 25 yaşında bir erkektir. Doktoru, kendisine günde 40 mg Omeprazol almasını önerdi. Omeprazol, sabah uygulandığında mide pH'sını yükseltmede daha etkilidir.		
Perindopril, hipertansiyonun tedavisinde yaygın olarak kullanılan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüdür. Non-dipper hipertansiyonlu hastanın ilacını alması gereken(uyku esnasında tansiyon düşmemesi) zamani akşam günlük bir doz almasıdır..		
Prednizon, astım atakları gibi anti-inflamatuar ve immüsupresif etkileri nedeniyle geniş bir alanda kullanılan bir kortikosteroiddir. İlacın acil olmayan bir durumda verilmesi için en uygun zaman sabaktır.		

3. Genel Tutum

	Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Normal	Katılıyorum	Kesinlikle katılıyorum
Kronoterapi bir ilacın etkinliğini artırabilir.					
Kronoterapi, advers etkinin görülme sıklığını azaltabilir.					
Tedavi başlangıcında, doktorlar / pratisyen hekimler, hastalarına, mümkün. olduğunca ilaçlarda daha etkili 'sirkadiyen-zamanlı pencereleri' hakkında hastalarına danışma hizmeti vermelilerdir.					
Uygulanabildiği durumlarda, hastalara ilaçlarını belirli bir ilacın daha etkili "sirkadiyen zamanlı pencereleri" çekilmesi konusunda danışmanlık yapmak, hasta uyuncunum artmasına neden olabilir.					

Uygulanabildiği durumlarda, hastaları ilaçlarını belirli bir ilacın daha etkili "sirkadiyen saat pencereleri" ne göre alması ile ilgili danışmanlık yapmak, daha iyi maliyet etkinliği sağlayabilir.					
Kronoterapi konusunda hastalara danışmanlık yapmak, eczaneye geri dönen hasta sayısını artıracaktır.					
Kronoterapötik bilgi ilaç kaynaklarına dahil edilmelidir.					
Gelecekteki Yön					
Kronoterapi, eczacılar için devam eden eczacılık eğitim faaliyetlerinde kapsanacak bir alan olmalıdır.					
Bir eczacı olarak, Kronoterapi hakkında bilgi edinmek için biraz zaman ayırabilirim.					
Kronoterapi ilkeleri eczacılık fakültelerinde ders olarak dersinde öğretilmelidir.					
Kronoterapötik çalışmalar, bir ilacın kayıt altına alınması için Therapeutic Goods Administration (TGA) düzenleyici gerekliliklerin bir parçası olarak dahil edilmelidir.					