



K.K.T.C

YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KUZAY KIBRIS TÜRK CUMHURİYETİNDEKİ ECZACILARIN  
KRONOTERAPİ FARKINDALIKLARI VE ECZANE  
UYGULAMALARI**

AHMET KUNTER

FARMAKOLOJİ  
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. NURETTİN ABACIOĞLU

LEFKOŞA

2020

## **BEYAN**

Bu tez çalı masının kendi çalı mam oldu unu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dı ı davranı ımın olmadı ımı, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde etti imi, bu tez çalı mayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdi imi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldı ımı, yine bu tezin çalı ılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranı ımın olmadı ı beyan ederim.

Ahmet Kunter

## TE EKKÜR

Öncelikle tez danışmanım Prof. Dr. Nurettin Abacıo lu'na ayırdı ı zaman ve verdiği destek için te ekkür ederim. Doktora eğitimim ve tez çalışmam boyunca yardım ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Doc. Dr. Dudu Özkum ve Prof. Dr. Bilgen Ba kut'a te ekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca tez çalışmam boyunca her sıkı tı ımda bana yol gösteren kuzenim Yrd. Doc. Dr. Mge Kunter'e sabrı, ilgisi, deste i ve katkılarından ötürü te ekkür ederim.

Hayat boyu desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem Dr. Emine Kunter'e, babam Dr. Hasan Kunter'e ve kız kardeşim Dr. Vasfiye Kunter'e de ayrıca te ekkür ederim.

Son olarak sevgili e im Seda Kunter'e ve her fırsatta baba çalı , baba çalı diye beni motive eden 3 ya ındaki biricik kızım Emine Kunter'e sabır ve destekleri için te ekkür ederim.

# Ç NDEK LER

Sayfa No

TEZ ONAY

BEYAN

i

TE EKKÜR

ii

Ç NDEK LER

iii

KISALTMALAR ve S MGELERv

EK LLER L STES

vi

TABLolar L STES

vii

ÖZET .....	1
ABSTRACT .....	3
1. G R VE AMAÇ .....	5
2.GENEL B LG LER .....	8
2.1 Merkezi Saat .....	8
2.2 Periferik Saatler .....	9
2.3 Sirkadiyan Ritimler .....	9
2.4. Kronofarmakoloji.....	10
2.4.1. Kronofarmakokinetik.....	11
2.4.2. Kronofarmakodinamik.....	11
2.5 Örnekler .....	13
2.5.1. Bron iyal astım .....	13
2.5.2. Allerjik rinit .....	13
2.5.3. Kardiyavaküler rahatsızlıklar .....	14
2.5.4. Peptik ülser ve reflü .....	14
2.5.5. Artrit .....	15
2.5.6. Kanser .....	15
2.5.7. Diyabet .....	16

2.6 Kronoteröpetikler .....	18
2.6.1 Enterik kaplı sistem .....	19
2.6.2 Katmanlı sistem .....	19
2.6.3 Zaman kontrollü infilak sistemi (TES) .....	19
2.6.4 Sigmoidal salım sistemi .....	20
2.6.5 Press-kaplamalı sistem .....	20
2.6.6 Pulsincap sistemi .....	20
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>21</b>
3.1 Kullanılan Materyaller ve Metod .....	21
3.2 Çalışma Modeli .....	21
3.3 Çalışmanın Amacı .....	21
3.4 Anket Formu .....	22
3.5 Veri toplama ve Örnekleme .....	22
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>23</b>
4.1. Katılımcıların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi .....	23
4.2. Katılımcıların Kronoterapik Konusundaki Farkındalık Özelliklerinin Değerlendirilmesi .....	25
4.3. Katılımcıların Kronoterapi Konusundaki Tutum Özelliklerinin Değerlendirilmesi .....	28
4.4 Katılımcıların Demografik Özellikleri Arasındaki İlişki .....	30
4.5 Üç Ölçek Arasında Korelasyon Analizi .....	31
<b>5.TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>32</b>
<b>6.KAYNAKLAR.....</b>	<b>35</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>44</b>

## **KISALTMALAR ve SÖZGELER LİSTESİ**

DNADeoksiribo Nükleik Asit

EORTC European Organization for Research and Treatment of  
cancer

mRNAMesajcı ribo nükleik asit

NSA Steroid olmayan anti enflamatuar ilaçlar

SCN Suprachiasmatic nucleus, Suprachiasmatic çekirdek

SPSS Statistical Package for Social Sciences

TESTime-controlledexplosion systems, zaman kontrollü infilak sistemi

TGA Therapeutic Goods Administration

TTFL Transcriptional/Translational feedbackloop,  
Transkripsiyon/ translayon geri bildirim mekanizması

## **EK LER L STES**

ekil 1. Transkripsiyon ve traslasyon feed back mekanizması

ekil 2. 24 saattlik hastalık semptomlarının alevlenme dönemleri ve zamana ba lı  
ya anabilecekhadiselerin en muhtemel saatleri

## TABLolar L STES

**Tablo 1.** Katılımcıların demografik özellikleri

**Tablo 2.** Katılımcıların kronoterapik konusundaki farkındalık özelliklerinin de erlendirilmesi

**Tablo 3** Katılımcıların kronoterapik konusundaki tutum özelliklerinin de erlendirilmesi

**Tablo 4** Katılımcıların demografik özellikleri arasındaki ili ki: (Tutum ve farkındalık)

**Tablo 5** Üç ölçek arasında korelasyon analizi



# **Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyetinde'ki Eczacıların Kronoterapi Farkındalıkları ve Eczane Kronoterapi Uygulamaları**

**Ö rencinin Adı: Ahmet Kunter**

**Danı manı: Prof.Dr. Nurettin Abacıo lu**

**Anabilim Dalı: Farmakoloji**

## **ÖZET**

**Amaç:**Bir çok fizyolojik fonksiyon ve hastalık kötüle me periyotları ritmik de iimler gösterir. Ayrıca ilaç farmakokineti i ve farmakodinami i ilaç alım zamanına göre de iimler göstermektedir. Bu çalı manın amacı Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyet'indeki eczane eczacılarının kronoterapi hakkındaki bakı açılarını ve bilgi birikimlerini de erlendirmek,eczane uygulamalarında kronoterapi ilkelerinin kullanımını ara tırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:**Bu çalı mada kullanılan anket formu Gagandeep Kaur tarafından son sınıf eczacılık ö rencileri için 2016 yılında geli tirilen formun, KKTC deki eczacılar için yeniden tasarlanmı halidir. Yeniden tasarlanmı anket formu toplamada 27 sorudan olu maktadır. Eczacıların demokrafik özellikleri, konu ile alakalı bilgi birikimleri, konu hakkındaki yönelimleri ve gelecek için görü leri de erlendirmektedir. Hazırlanan anketlerden 64 tanesi doldurulmu ancak 9tanesi eksiklikler dolayısı ile ara tırmanın dı nda bırakılmı tır.

**Bulgular:**Çalı ma sonucunda elde edilen sonuçlara göre 26-30ya gurubu katılımcıların ve uzman eczacıların farkındalık skorları daha yüksek bulunmu tur. Ayrıca gelecekteki yön skorları arttıkça, genel tutum skorlarının da arttı ı görülmü tür. Çıkan sonuçların güvенеbilirli ini teyit etmek için hesaplanan Cronbach Alpha 0.632 olarak bulunmu tur.

**Sonuçlar:**

Eczacıların demokrafik özellikleri, konu ile alakalı bilgi birikimleri, farkındalıkları ve gelecek için görüleri de erlendirildi. Eczacıların kronoterapi bilgisi ve farkındalıkları yeterli bulunmakla beraber bazı alanlarda kendilerini geli tirme gereklili i ortaya ıktı. Bu alı manın sonuçlarına greo u eczacı kronoterapi bilgilerini geli tirmek için zaman ayırmak istemekte ve kronoterapi e timinin eczacılık fakültelerinde mezun olunmadan alınması gerekti i görü ünü benimsemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kronoterapi; serbest eczacı; sirkatyan ritim; ila zamanlaması; biyolojik saat

# **Community Pharmacists Chronotherapy Knowledge and Use in practice at TRNC**

**Student Name: Ahmet Kunter**

**Supervisor: Prof. Dr. Nurettin Abacio lu**

**Department: Pharmacology**

## **ABSTRACT**

**Aim:** Many physiological functions and disease exacerbation periods have rhythmicity. Also pharmacokinetics and pharmacodynamics of medicines can differ according to the time of administration. Therefore, medication timing has great importance. The aim of this study is to investigate the community pharmacist's awareness, attitudes and usage of chronotherapy principles in their daily practice.

**Methods and materials:** In our study we used modified questionnaire which was based on the survey used by Gagandeep Kaur for the last year pharmacy students at 2016. Redesigned survey consists of 27 items which explore the respondent's demographics, knowledge, attitudes and future thoughts about chronotherapy. Out of 64 participants, 9 were excluded due to some missing data. A cross sectional survey was carried out with community pharmacists (n = 55) in Northern Cyprus.

**Results:** It was determined that the total awareness score was higher in the 26-30 age group and those with a MPharm. degree. The future direction scores tend to increase as the total attitude scores increase. It is observed that there is a moderate positive correlation between total attitude scores and future direction scores. Cronbach Alpha calculated to understand the reliability of all three scale scores was found to be 0.632.

**Conclusion:** The knowledge, awareness and attitude of the pharmacists about chronotherapeutic drug applications were evaluated. It was concluded that the knowledge and awareness of the pharmacists were sufficient but open to development at some of their points. Also most of the participants are willing to dedicate time for increasing their knowledge about chronotherapy and recommend that chronotherapy principles should be taught at pharmacy faculties.

**Keywords:** Chronotherapy; community pharmacists; circadian rhythm; medication timing; biological clock

## 1. G R VE AMAÇ

Biyolojik fonksiyonlar ritimik döngüler çerçevesinde gerçekleşirler. Ritimik döngüler sirkadyan(20-28saat) ultradyan(>28saat) ve infradyan(<20saat) olarak 3 e ayrılarak incelenebilirler(Touitou et al. 2010).Biyolojik ritimler hayatın yamsal bir parçası olarak ço u canlının vücut fonksiyonları organize etmekte çetli önemli roller üstlenirler(Okamura et al. 2010). Bu ritmik döngüler, vücudun biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonlarını etkileyerek canlıların çevresel de i kenlere adapte olması ve do ru tepkiler vererek,cevresel de i imlere ayak uydurmasıiçin önemlidir (Sukumaran et al. 2010).

Kronobiyoji çalı maları neredeyse tüm vücut fonksiyonları için sirkadyan ritimleri incelemi tir (Tayal 2011)(Sreenivasa Rao et al. 2011). Kalp ve damar sistemi, enerji metabolizması, üreme, ba ı klık sistemi ve hormon salınımı gibi bir çok fizyolojik olay sirkadyan ritimlerin etkisi altında gerçekleşir(Pilorz, Helfrich-Förster, and Oster 2018). Örne in hipofiz kaynaklı hormonlar, adrenal glukokortikoidler, mineralokortikoidler, katekolaminler, sexsteroidleri, paratiroid hormon, insulin ve glukagon siklik ve pulsatile bir salgı gösterirler (Veldhuis 2008). Ve bir çok biyolojik fonksiyon da bu hormonların siklik ve pulsatile salımı ile regüle edilip düzgün bir ekilde i leyi gösterir(Lin and Kawashima 2012).

Bir çok fizyolojik ve davranı sal olayın düzgün ve sıralı bir ekilde sirkadyan ritimler ile gerçekleşebilmesi için tüm bu i leyi in bir merkezden kontrol edilmesi ve zamanlamamın ayarlanması gerekir. Memelilerde sirkadyan ritimleri esas olarak ayarlayan merkezi bir saat ve ço unlukla onun kontrolünde olan vücudun çetli yerlerine da ılmı periferik saatler (neredeyse tüm hücrelerde ve dokularda bulunurlar), canlının zaman tutma ve zamana göre fizyolojinin senkronizasyonu görevini üstlenirler(Yoo et al. 2004).

Ana senkronizer merkezi saat hypothalamusun ön kısmında bulunan suprachiasmatic çekirdek(SCN)dir.SCN retina üzerinden gelen ışık sinyallerini retinoptalmik yol üzerinden algılayarak gündüz ve gece sikluslarına göre sirkadiyan ritimleri senkronize eder (Herzel et al. 2007).

Periferik saatler hem SCN hem de çevresel faktörler tarafından senkronize edilirler. Örneğin yemek yemek, fiziksel aktivite ve ışık değişimleri çevresel saatlerin senkronizasyonunu etkiler.Farklı dokulardaki periferik saatler hormon salımı, glukoz üretimi ve yağ depolanması gibi gerekli fizyolojik olguları kontrol ederler (Panda, 2016). Neredeyse tüm doku ve hücrelerde bulunan sirkadiyan osilatörler farklı uyarılara cevaplar vererek farklı fizyolojik olayların gerçekleşmesine sebep olurlar (Mohawk, Green, and Takahashi 2012). Çevresel saatlerin kontrolünde olan bu olaylar feedback mekanizması ile SCN üzerinde etki kurarlar. Periferik saatler ve SCN nin osilasyon sağlayıcılar ve feedback mekanizmaları ile birbirleri ile bağlantılı olması hali canlılığın sirkadiyan sistemini oluşturur(Ibáñez,2017).

Sirkadiyan ritim ortamdaki günlük ve diğer etkenlere göre normal fizyolojik fonksiyonları düzenlemekle beraber hastalık patofizyolojisinde önemli rol oynar(Ohdo 2010a). Bir çok hastalığın semptomlarının ortaya çıkması ve alevlenme dönemleri de gündüz ve gece düzenli göstermektedir (Lemmer 2007).Hastalara daha etkin tedavi uygulayabilmek için semptomların alevlenme dönemlerinde verilen ilacın konsantrasyonunun gerekli seviyede olması istenir. Alevlenme dönemleri olan hastalıklarda ilacın hastaya verili zamanı alevlenme zamanında yeterli konsantrasyonda olması için ayarlamak tedavinin etkinliğini önemli düzeyde artırabilir.

Kronoterapi uygulamaları tüm tedaviler için geçerli olmasa da bir çok hastalık tedavisi için ilacın verili zamanı ayarlanarak, etkinlik artırılırken yan etkiler azaltılabilir(Lemmer 2007)(Michael H. Smolensky and Peppas 2007).Özellikle astım, reflü, kardiyovasküler rahatsızlıklar, kanser, metabolik hastalıklar, romatoid artrit ve uyku bozuklukları gibi rahatsızlıkların semptomları belli bir ritim düzeninde gerçekleşir ve

bu düzen bu hastalıkları kronoterapi uygulamalarına uygun hale getirir(Kaur et al. 2015b).

Pınar Erkeko lu ve Baydar Terkenin 2012 deki çalı malarında özetledi i gibi astım hastalarında akci er fonksiyonları sirkatyan ritimler etkisi ile sabahları en dü ük seviyede olurlar. Bu sebeple kronik olarak kullanılan bronkodilatör ilaçlar sabahları etki gösterecek ekilde alınmalıdır. Gastrik asit sekresyonu geceleri en yüksek düzeyde olaca ı için peptik ülser ilaçları ö leden sonra alınmalıdır. Romotoid artrit hastalarının ikayetleri genelde en fazla uyandıktan sonra olur, semptomları hafifletmek için a rı kesiciler sabah ve ö len alınmalıdır. Kardiyovasküler rahatsızlıklar olan hipertansiyon, kalp krizleri ve emboliler genelde sabah görülürler. Bunun sebebi gece boyunca dü ük seyreden kan basıncının uyanmaya yakın hızlı bir yükselme göstermesidir (Erkekoglu and Baydar 2012a).

Ayrıca Arwa Hassan ve Walter E. Haefeli nin 2010 daki yayınladıkları çalı mada bir çok ilacın alımı için optimal saatler bir çok çalı ma irdelenerek belirlenmi tir. Örne in metil prednizolon, simvastatin, simetidin, rabeprazol, carboplatin, quinapril ve indometazin etken maddeli ilaçların alınması için ak am saatleri daha uygundur. Amlodipin, perindopril, omeprazol ve pantoprazolun sabah alınmaları daha etkili olacaktır. Gece yatmadan alınmasının daha do ru olaca ı ilaçlar ise aspirin, valsartan, telmisartan, olmesartan, ramipril ve torasemit olarak belirlenmi tir (Hassan and Haefeli 2010).

Eczacılar ve kronoterapi ile ilgili KKTC de daha önce bir çalı ma yapılmamı olması bu çalı manın yapılmasını gerekli kılmı tır.Bilindi i üzere eczacı hastaya en yakın sa lık danı anı olmakla beraber hasta ve ilaç arasındaki son basamak sa lık hizmeti sa layıcısıdır, eczacı hastanın ilacını do ru dozda ve do ru zamanda alaca ından emin olmalıdır. Eczacının kronoterapi konusundaki bilgisi direk olarak hastanın alacağı tedavinin etkinli ini artıracak ı gibi sirkatyan de i imler göz önünde bulundurularak eczacı katkısı ile ekillendirilecek tedaviler hastanın ilaç yan etkilerinden de en az ekilde etkilenmesini sa layacaktır. Bu çalı manın amacı Kuzey Kıbrıs Türk

Cumhuriyetinde ki eczane eczacılarının kronoterapi hakkındaki bakış açılarını ve bilgi birikimlerini de erlendirmek,eczane uygulamalarında kronoterapi ilkelerinin kullanımını ara tırmaktır. Ara tırma sonuçları eczacıların meslek içi e itimler ilekonu ile alakalı eksikliklerinin giderilmesi veyahatta üniversite ö retim programlarına kronoterapi e timinin dahil edilmesi açısından önemlidir.

## **2.GENEL B LG LER**

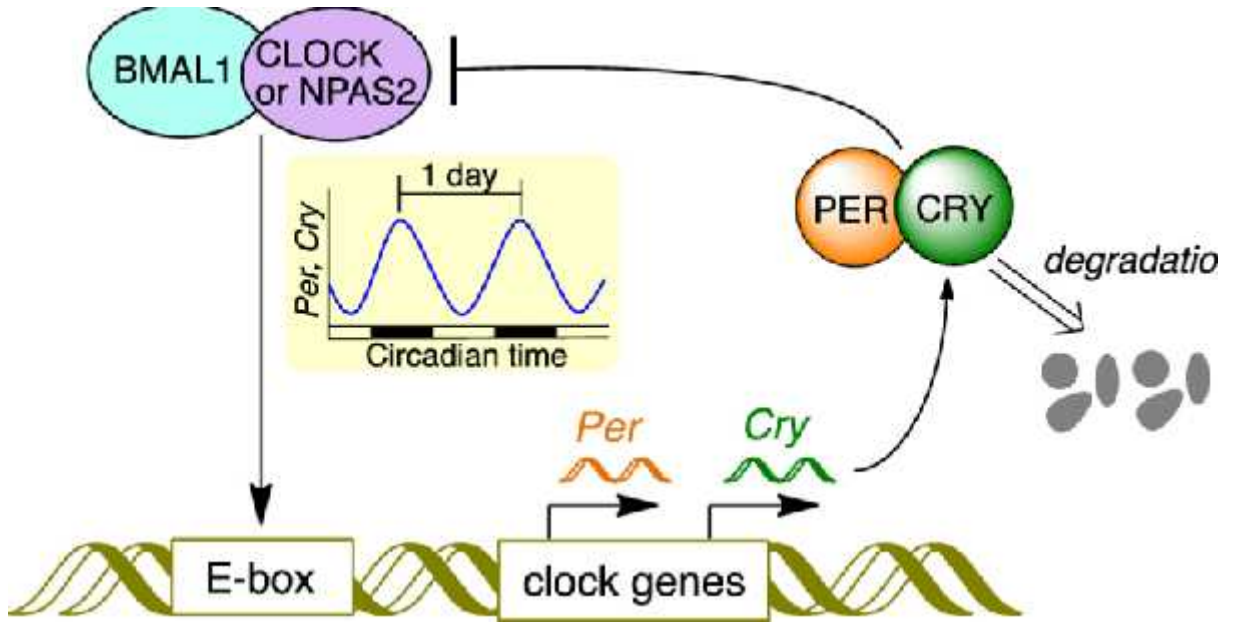
### **2.1 Merkezi Saat**

Ritmik gündüz ve gece de i kenli i bir çok canlının fizyolojik ve davranı sal eylemlerini etkiler. Yapılan çalı malar canlının bu de i imlere ayak uydurması ve fizyolojik ve davranı sal eylemlerini düzenlemesini sa layan merkezi bir saat oldugunu ortaya çıkarmı tır. Bu merkezi saat beynin hipotalamus bölgesindeki yakla ık 20 bin nörondan olu an SCN dir(Mohawk, Green, and Takahashi 2012).SCN retinadan adı ı ı ık bilgisini i leyerek kendi nöronal saatlerini ayarlamak yanında periferik saat a ını da organize eder (Morrow 2016).Fakat canlı gündüz gece siklusları ve di er uyaranlardan izole edildi i takdirde bile biyolojik saatin belli bir ritimde ilerledi i gösterilmi tir (Vitaletna, Takahashi, and Turek 2001). Biyolojik saatin kendi kendine yetebilen bir zaman tutma mekanizması olması yanında dı arıdan alınan sinyallerle bu saatin resetlenmesi veya ayarlanması yapılır ki canlının dı arıdaki dünyaya uyumu sa lanabilsin (Breed 2017).

Biyolojik saatin ana çalı ma prensibi hücredeki transkripsiyon ve traslasyon i lemleri ile organize edilen döngü halindeki geri bildirim mekanizmasıdır.SCN de bulunan hücreler biyolojik saat açısından çok önemli olan iki protein üretirler bunlar clock ve bmail1 proteinleridir. Bu proteinlerin birle mesinin neticesinde mRNA ablonunu yapılır ve translasyon i lemi üzerinden per ve cry adında genlerin ekspresyonunu sa lanmı olur. Ayrıca genlerin protein ürünleri gene per ve cry olarak isimlendirilirler ve sitoplazmada birle irler(Kurose et al. 2014). Yeteri kadar birikim sa landı nda ise clock ve bmail1 proteinlerinin eylemlerinin gerçekte le mesi engellenir. Per ve Cry proteinlerinin sitoplazmada dejenere olup belli bir miktarın altına dü ükleri zaman, transkripsiyon



yeniden başlar(Richards and Gumz 2012). Bu döngü gecikmeli transkripsiyon/translasyon geri bildirim mekanizması (TTFL) olarak isimlendirilir ve yaklaşık 24 saat sürerek sirkadiyan ritimleri oluşturur (Dibner, Schibler, and Albrecht 2010).



Figür 1. Transkripsiyon ve traslasyon geri bildirim mekanizması (Minegishi et al. 2018)

## 2.2 Periferik Saatler

Vücudun SCN dı ndaki sirkadiyan ritimleri etkileyen saatleri periferik saatler olarak dü ünebiliriz. Vücudun bir çok hücresinde bulunan periferik saatler vücudun i ley i ile ilgili çe itli roller üstlenirler (Balsalobre et al., 1998).Yapılan çalı malarda periferik saatlerin senkrozisayonu genel olarak,SCN üzerinden, yemek yeme düzeni üzerinden ve vücut ısısı üzerinden yapıldı ı ortaya koyulmu tur(Gnocchi and Bruscalupi 2017).

## 2.3 Sirkadiyan Ritimler

Kronobiyoloji için en önemli ritim sirkadiyan ritimlerdir ve daha önceki çalı malarda bitkilerde, hayvanlarda, mantarlarda ve siyanobakterilerde izlenmi lerdir(Erkekoglu and

Baydar 2012). Sirkadiyan ritim ismi latince kaynaklı olup circanın latince cevrisi yakla ık ve dies in çevirisi bir gün olup 2 kelimenin birle mesinde meydana gelir.

Yakla ık 24 saatlik olan bu ritimler endojen olmakla beraber dı etkenlerden de etkilenirler. Bu ritimlerin endojen olarak tanımlanmasının sebebi canlının çevresel etkenlerden tamamen izole edildi i taktirde bile bu biyolojik ritimlerin devam etmesidir. Ancak canlının çevredeki de i imlere ayak uydurabilmesi için bu dı etkenlerin algılanıp vücut saatinin onalara göre organize edilmesi gerekir. Do al gün ı ı ı en büyük dı etkendir ve sirkadiyan ritimlerin ayarlanmasında büyük role sahiptir. Ayrıca çevredeki ısı de i imleri, yemek yeme zamanı ve uyku/uyanık olma siklusları gün ı ı ı ardından gelen önemli zaman sa layıcılarıdır(R. Singh, K. Sharma, and Malviya 2012). Bu zaman sa layıcılar almanaca kökenli bir kelime olan zigetbar olarak adlandırılır.Dı etkenlerden kaynaklı zaman kaymaları ya andı ında sirkadiyan ritimlerin organize edilmesi beyinin hipotalamus kısmında bulunan SCN nin görevidir(Lopes et al. 2013). Merkezi saat olan SCN dı etkenleri dikkate alarak sirkadiyan ritimleri yeniden düzenleyebilmektedir.

#### **2.4. Kronofarmakoloji**

Kronofarmakolojiilaçların biyolojik ritimlerden nasıl etkilendi ini ara tıran bilim dalıdır(Ohdo 2010b). Bir çok ilaç, verildi i zamana göre hem etkinli inde hem de yan etkileri ve toksisitesinde de i im gösterir. Bundan dolayı bir çok ilacın farmakoloji ve toksikolojisi sirkatyan ritimler göre farklıla abilir(Dallmann, Brown, and Gachon 2014). Kronofarmakoloji ilacın verili zamanına göre bu de i imlerin etkisini farmakokinetik ve farmakodinamik olarak ara tırarak ilacın etkinli ini artırıp aynı zamanda yan etkilerini azaltmaya çalı ır(Devangi, H, and L 2018).

Bu güne kadar bir çok ilaç üzerinde yapılan kronoterapi çalı malarında farklı farklı ilaç guruplarından 300 ün üzerindeki ilaçla ilgili hangi zaman aralı ında verilmelerinin daha etkili olaca ı ve daha az yan etki gösterece i saptanmı tır(Dallmann, Okyar, and Lévi 2016).

### **2.4.1. Kronofarmakokinetik**

Kronofarmakokinetik çalı maları göstermi tir ki ilacın hastaya verili zamanı, ilaç kineti i üzerinde yatsınamaz etkiler göstermektedir(Ohdo 2010b). Hastalık patofizyolojileri ile birlikte hastalıkların tedavileri için hastaya verilen ilaçların kineti i de sirkadiyan ritimlerden etkilenirler.

ilaç alımındaki en yaygın yöntem olan oral yolla alınan her ilacın istenilen plazma konsantrasyonuna ulaşması, ilacın fizyokimyasal özellikleri, gastrik pH, gastrik boşaltım süresi ve gastrointestinal kan akışı ve emilim miktarı ile ilişkilidir(Sukumaran et al. 2010). Emilip kana geçen ilaç genelde ilk olarak kan plazma proteinlerine bağlanır. Sağlıklı yetişkinlerde plazma proteinlerinin miktarsal olarak sirkadiyan ritimlere bağlı değişimleri, ilaç bağlanmasında ve dolaylı olarak da plazmada önemli rol oynarlar(Ohdo 2010a). Sirkadiyan ritmin sadece kan proteinlerinin miktarı üzerinde değil aynı zamanda da ilaç hepatik metabolizmasından sorumlu karaciğer enzimlerinin aktivitesi ve hepatic kan akışı hızı üzerinde de etkili olduğu bilinmektedir. (Bruguerolle 1998a) İlacın böbrek yolu ile eliminasyonu yine sirkadiyan ritimle ilişkili olan glomerular filtrasyon, renal kan akışı, idrar pH'ı ve tübüler emilim ile belirlenir. Bu da aktif olunan gündüz saatlerinde eliminasyon hızınının daha yüksek olmasını sağlar (Cambar, Cal, and Tranchot 1992). Yukarıda da bahsetildiği gibi ilaç emilimi, dağılımı,metabolizması ve eliminasyonu her basamakta sirkadiyan ritimlere bağlı değişimler gösterir(Bruguerolle 1998c).

Tüm bu sebeplerden dolayı ilaç alım zamanı ve hastalık patofizyolojisindeki sirkadiyan ritimler göz önüne alınarak tedavinin ayarlanması, tedavi etkinliğini artıracak gibi istenmeyen yan etkileri de azaltacaktır

### **2.4.2. Kronofarmakodinamik**

ilaçlar emilip kana gectikten sonra vücutta yaptıkları değişiklikleri inceleyen bilim dalı farmakolojinin bir alt başlığı olan farmakodinamiktir. Kronofarmakodinamik ise adından da anlaşılacağı gibi verilen ilacın vücutta yapacağı fizyolojik ve biyokimyasal etkilerinin sirkadiyan ritimlerden nasıl etkileneceğini inceler (Erkekoglu

and Baydar 2012). Yapılan çalı malarda ilacın verili zamanının ilaç etkinli ini ve yan etkilerinin derecesinide i tirdi i ortaya koyulmu tur(Lemmer 2007). Bu de i imlerin sebebinin ilacın verili zamanındakiilaç reseptörlerinde, ikincil mesajcılarda, metabolik yolaklarda ve ilacın reseptör ba lanma oranında gösterilen ritmik de i imlerdir (Michael H. Smolensky and Peppas 2007).

Ayrıca ilaç kronotoksikolojisi de kronodinamik ba lı ı altında incelenir(Michael H. Smolensky and Peppas 2007). Kronotoksikoloji özellikle hastaların belirli zamanlarda yan etkilere gösterdikleri hassasiyetleri biyolojik ritimlere göre öngörülmesi çalı masıdır (Ohdo 2010b).Örne in antibakteriyel ajanlar olan aminoglikozitler üzerine hem labaratuvar hayvanlarında hem de insanlarda yapılan çalı malarda, dinlenme saatlerinde verilen ilacın nefrotoksisitesinin daha fazla oldu u gösterilmi tir(Beauchamp and Labrecque 2007).

## 2.5Örnekler

### 2.5.1. Bron iyal astım

Havaya yolları inflamasyonu ve hava yollarında geçici hava akı ı azalması ile tanımlanabilecekastım semptomları gece yarısından sabahın erken saatlerine alevlenme gösterme e ilimindedir (Burioka et al. 2010). Astım atakları sırasında bron lardaki düz kaslar kasılarak hava yollarını daraltır ve ayrıca olu an hava yolu enflamasyonlarınıefes almayı zorla tırır(Nainwal 2012). Astım rahatsızlı ısırkatyan ritimlere ba lı semptomlar gösteren hastalıkların ba ında gelir(R. Singh, Sharma, and Malviya 2010a). Kronofarmakolojik veriler kullanılarak astım semptomlarının alevlenme dönemlerinde ilaç konsantrasyonun yeterli miktarda oldu undan emin olmak, semptomları minimize ederek hastanın ya am kalitesini ciddi miktardaartıracaktır(Michael H. Smolensky, Lemmer, and Reinberg 2007).Örne in kortizol seviyesi sabahın erken saatlerinde en yüksek seviyedeiken geceleri en dü ük seviyededir, ayrıca bronkokonstriksiyon yaptı ı bilinen histamine de sabah 4:00gibi en yüksek seviyesini görür (Sajan et al. 2009). Bu sebeple astım atakları için kullanılan bronkodilatörilaçların konsantrasyonlarının semptomların artaca ı saatlerde optimum seviyede olması için geceleri alınması daha do ru olacaktır(Burioka et al. 2010).

### 2.5.2. Allerjik rinit

Allerjik rinit rahatsızlı ı a ırı hassasiyet sebebiyle olu an enflamatuar bir üst hava yolları hastalı ıdır(Michael H. Smolensky, Lemmer, and Reinberg 2007). Bu rahatsızlık hastaların ya am kalitelerini ciddi ekilde dü ürür(Craig et al. 2004).

Alerjik rinitli hastaların genel sikayetleri olan burun tıkanıklı ı, hap urma ve burun akıntısı en fazla uyandıktan sonra sabahın ilk saatlerinde meydana gelir (M H Smolensky, Reinberg, and Labrecque 1995). Bu sebebledir ki allerjik rinit rahatsızlı ı olan hastalarda kullanılacak olan antihistaminiklerin sabah ikayetler ba layınca alınmasındansa, gece yatmadan uzun etkili bir antihistaminik almak daha iyi sonuç verecektir (R. Singh, Sharma, and Malviya 2010a). Ayrıca antihistaminiklerin gece

alınması co unlukla gösterdikleri uyku verme hali yan etkisinin de gece uykuda gecirilmesini sa layacaktır.

### **2.5.3.Kardiyovasküler rahatsızlıklar**

Kardiyovasküler sistem kurulmu bir saat gibi çalı ır(Lemmer 2006). Kardiyovasküler sistem fonksiyonları canlının aktivite ve dinlenme saatlerine göre 24 saat içerisinde bilinen de i imler gösterirler(Baraldo 2008). Bu sebeple ritmikde i imler kardiyovasküler sistem rahatsızlıklarının patofizyolojisinde önemli rol alır. Gö üs a rısı, akut miyokard enfaktüsü, konjestif kalpyetmezli i veani kardiyak ölüm gibi kardiyovasküler hadiselerin görülme sıklı ı günün geri kalanına göre sabahın ilksaatleri ve ak amüstü saatlerinde daha yo undur(Kaur, M. Bala 2013). Emboli olayları da sabahın erken saatlerinde günün geri kalanına göre daha fazla görülürler(Ghosh, Ghosh, and Kumar 2017). Ayrıca kan basıncının günün de i ik saatlerinde de i im gösterip sabahları en yüksek seviyede oldu u bilinmektedir. Kan basıncının sabahları en yüksek seviyeye çıkmasının ana sebebi hem sempatik aktivitenin hem de renin/angiotensin/aldesteron sisteminin sabahları daha yo un çalı masıdır(Takeda and Maemura 2010).

ilaçlar alındıktan sonra ula acakları kan plazma konsatrasyonları da sirkatyan de i imler gösterebilirler. Bir çok çalı ma, kardiyovasküler sistem rahatsızlıkları için kullanılan propranolol, oral nitratlar ve nifedipin gibi ilaçlar için ak am saatleri yerine sabahları alınmaları durumunda kan plazma seviyelerinin daha yüksek olaca ı sonucuna varmı tır(Lemmer 2006).

Ayrıca yukarıda bahsedilen bir çok kardiyovasküler rahatsızlı ın tedavisine kronotöröpetik yakla ımsayesindeönleyici tedaviler uygulanıp tedavi ba arıları artırılabilir (Braunwald 1995).

### **2.5.4. Peptik ülser ve reflü**

Peptik ülser hastalarının ikayetlerinin fazlalıkla geceleri olmasının sebebi gastrik asit sekresyonun gece saatlerinde en yüksek seviyesine ulaşmasıdır(R. Singh, Sharma, and Malviya 2010b). Bu sebeptendir ki gastrit asit sekresyonunu azaltan h<sub>2</sub> reseptör

antagonisti gurubu ilaçlar, asit sekresyonun artmaya başladığı akşam üstü saatlerinde alınmalıdır(Lemmer 1991).Reflü ikayetleri için sabah alınan proton pompası inhibitörü omeprazole gündüz saatlerinde ortalama gastrik pH'yı daha iyi yükseltirken akşam saatlerinde alınan omeprazole gastrik pH'nın gece saatlerinde daha yüksek seyretmesini sağlar. Bu yüzden aktiviteye bağlı reflü ikayeti olan hastaların reflü ikayetleri için omeprazol alımlarını sabah, gece uykuda reflü ikayeti daha çok olan hastaların omeprazol alımlarını akşam saatlerinde yapması daha doğru olacaktır (Hendel, Hendel, and Aggestrup 1995).

### **2.5.5. Artrit**

Romotoid artrit hastalarında en şiddetli ağrılar sabahın ilk saatlerinde görülürken osteoartrit hastalarında ise, öleden sonra ağrılar şiddetlenmeye başlamıştır (Bruguerolle and Labrecque 2007). Bu grup hasta da ağrılarını dindirmek için NSA grubu ilaçlar kullanmaktadır. Ancak akşam saatlerinde alınacak NSA sabah saatlerinde şiddetlenecek olan romotoid artrit ağrılarını daha etkin şekilde azaltacağı gibi öden veya akşam üstü alınacak olan NSA'ler osteoartrite bağlı akşam ağrılarını azaltmakta daha etkin olacaktır (B. M. H. Smolensky 2001).

### **2.5.6. Kanser**

DNA onarımı, apoptoz ve angiogenez hem normal hücrelerde hem de kanser hücrelerde sirkatyan ritimlerden etkilenirler(Innominato, Lévi, and Bjarnason 2010). Vücudun kanserli hücreleri onarımı ve ilaçların anti kanser etkileri sirkatyan ritimlere göre değişkenlik gösterebilmektedir(Verma 2017). Ayrıca bir çok kanser ilacının toksisitesi ve yan etkileri sirkadiyan değişimler gösterdiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda 40 üzerindeki kanser ilacının toksisitesi sirkadiyan ritimlerle değişmekle beraber 28 ilacında etkinliğinin ritmik olarak değiştiği ortaya koyulmuştur(Ballesta et al. 2017).Örneğin Hodgkin lenfoma hastası 24 kişi ile yapılan bir çalışmada malignant lenf nodlarının DNA sentezinin sirkadiyan ritimlere göre değişkenlik gösterdiği ortaya çıkmıştır. Bu çalışmaya göre malignant lenf nodlarının DNA sentezi geceyarısı en yüksek seviyeye ulaşmıştır(Mormont and Levi 2003).

Ayrıca bazı kanser ilaçlarının sirkadiyan ritimler göz önünde bulundurularak hastaya verilmesi, hastaların yan etkilere toleranslarının 10 kata kadar artırabileceği yapılan çalışmalarda ortaya koyulmuştur (Ballesta et al. 2017). Bu günlerde bir çok kanser türünün tedavisi için kullanılmakta olan kanser ilaçlarının kronoterapi uygulamaları ile daha etkili ve daha az toksik olması için European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) çalışmaları yapılmaktadır.

### **2.5.7. Diyabet**

Diyabet rahatsızlığı kandaki şeker miktarının olması gerekenden yüksek olması olarak tanımlanabilir. Tip 1 diyabette hastalar kandaki şekerin tüketilmesi için gereken insülini üretemezler. İnsülin bilindiği üzere pankreastaki langerhans adacıklarındaki beta hücreleri tarafından üretilir. Tip 1 diyabette bağışıklık sisteminin bu hücrelere saldırıp yok etmesi ile insülin üretimi durur (Seiron et al. 2019). Tip 2 diyabette ise hasta insülini gerektiği kadar üretemez ya da hücreler insüline yeteri kadar cevap veremezler (American Diabetes Association 2010). 2. tip diyabette hastaların kan şekeri seviyelerini olması gereken seviyede tutmaya çalışılır. Tip 1 diyabette insülinin hastaya dışarıdan verilmesi gereklidir. Ancak genel olarak tip iki diyabet hastalarında ya insülin üretimini artırmak ya da üretilen insüline direnci kırmak esas amaçtır.

Vücudun şeker dengesini sağlamak için sadece insüline değil bazı diğer düzenleyici hormonlara da ihtiyaç vardır. İhtiyaç haline şekeri yükseltmeye yardımcı olan glukagon, epinefrin, büyüme hormonu ve kortizol bu hormonların başlıcalarıdır (S. Singh and Singh 2017). İnsülin ve bu hormonların salınımı diyabetli olmayan bireylerde sirkadiyan ritimlere uygun ve birbirlerini tamamlayıcı şekilde yapılır (Onaolapo and Onaolapo 2018). Gıda metabolizması için önemli olan bu hormonların herhangi bir şekilde sirkadiyan ritimlere uymayacak şekilde salınımlarının bozulması diyabet riskini artırır. Özellikle gece vardiyasında çalışan insanların diyabet gelişme riskleri daha yüksektir (S. Singh and Singh 2017).

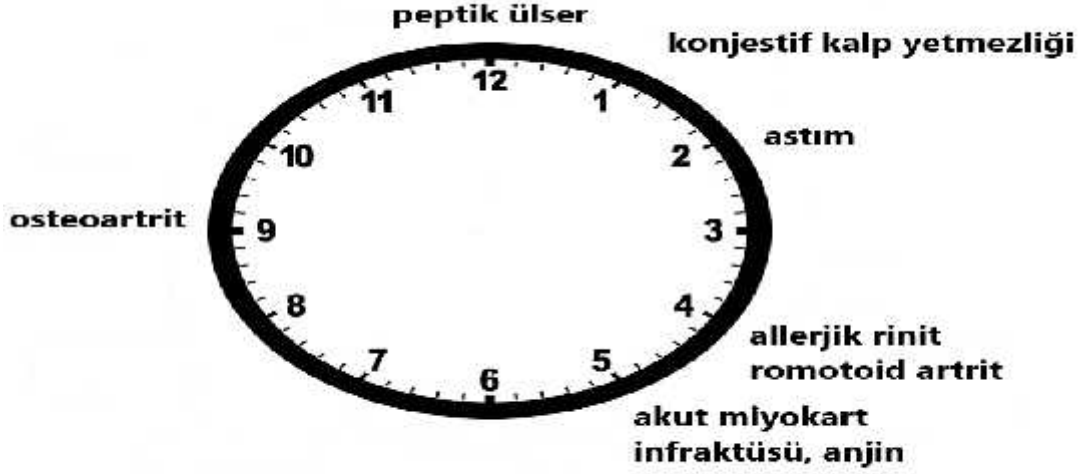
İnsan vücudunda gecenin ilerleyen saatlerinde hızlı bir şekilde büyüme hormonu salgılanır ardından salınan kortizol ile birlikte bu iki hormon kan şekeri yükseltirler.



Sa lıklı bireylerde bu durumu kompanse etmek için insülin salgısı artar ve kan ekeri normal seviyelerde seyreder. (Haus 2007).Ancak tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarında gerek yetersiz insulin salınımı gerek insulin direnci kaynaklı insulinin yapması gereken kan ekerinin dü ürme etkisi eksikli i sabah kan ekeri seviyelerinin ciddi ekilde yükselmesine sebep olur(S. Singh and Singh 2017).

Diyabette en yaygın kullanılan kronoterapi yöntemi insulin pompası yöntemi olup hastaya kendi zaman penceresine göre kullanım kolaylı ı sa lar(Awasthi, Kumar, and Kumar Pawar 2010). nsuline ba lı diyabet hastalarına insülin verilece i zaman dikkat edilmesi gereken durumlar vardır(Haus 2007). Bunların ba lıcaları;

- 1.Hastanın günlük uyku ve uyanık oldu u saatler ara tırılmalıdır.
- 2.En yüksek insulin ihtiyacı ö len saatlerinde görülürken en az insulin ihtiyacının oldu u saatler gece geç saatlerdir.
- 3.En yüksek miktarda insulin ihtiyacı yemek yeme zamanlarındadır.
4. nsulin kan sekerini en iyi sabahları dü ürürken en az gece dü ürür.
5. Kan ekeri ölçümleri yapılarak eker seviyesinin sa lıklı aralıklarda kalması için çalı ılmalıdır.



Figür 2: 24 saatlik hastalık semptomlarının alevlenme dönemleri ve zamana ba lı ya anabilecek hadiselerin en muhtemel saatleri(Ghosh, Ghosh, and Kumar 2017)

## 2.6Kronoteröpetikler

Biyolojik ritimlerin farmakoterapiye yön vererek daha ba arılı bir tedavi sa lanabilmesi için ilaçların hastalara do ru zamanlarda verilmesi gerekir. İlaç konsantrasyonlarının hastalık semptomlarının en fala oldu u zamanda en yüksek seviyede olması istenir(Ohdo, Koyanagi, and Matsunaga 2019). Daha önceleri ilaçların vücutta emilimi, dağılımı, dönü ümü ve atılmasının ilacın verildi i zamanla de i im göstermeyece i savunuluyordu. Ancak yapılan kronoterapi çalı malarında vücudun hemen hemen her fonksiyonu gibi ilaçların farmakolojisinin de gün içinde ciddi de i imler gösterdi i ortaya çıkmı tır (Lemmer 1991).

Bir çok ilacın etkinli i ve toksisitesi 24 saat içindeki sirkatyan ritimlere göre de i im gösterir(Ohdo, Koyanagi, and Matsunaga 2019).Kronoteropötik ilaç sistemleri için yapılan çalı malarda ilacın ne zaman en etkili i olaca ı ve en az yan etki gösterece i araştırılmaktadır ki istenilen zamanda en yüksek ilaç konsantrasyonu yakalanabilsin(Lin

and Kawashima 2012). Bu amaçlarla hazırlanan ilaç salım sistemlerinin sadece istenilen zamanda yüksek konsantrasyonlarda olması hastaya verilebileceği anlamına gelmez.

Kronoteropetik ilaç salım sistemlerinin hastalara verilebilmesi için olmazsa olmaz özellikleri vardır. Başlıca bu özellikler;

1. Toksik olmamalıdır
2. Yapılacak tedaviye özel belirteç ve tetikleyicinin saptanması olması gerekir.
3. Feed back kontrol sistemlerinin olması gerekir.
4. Vücut uyumlarının iyi olup biyolojik olarak çözünebilir olmalıdırlar.
5. Kolay üretilir olup pahalı olmamalıdırlar.
6. Kolay tatbik edilebilir olmalıdırlar ki hasta uyumları iyi olsun(Wankhade et al. 2018).

### **2.6.1 Enterik kaplı sistem**

Enterik kaplı ilaçların en büyük özelliği ilacın kaplamasının bir bariyer olarak sindirim sisteminde çözünebileceği yeri ayarlanabilmesidir. Enterik kaplı ilaçlar ince bağırsakta çözünürler. Böylece mideye zararı olabilecek ilaçlar mideyi geçilerek bağırsağa ulaşabilirler. İlacın çözüneceği yeri ayarlamakta enterik kaplamanın düşük pH'larda çözünmeyip pH yükselince çözünmesi özelliğinden yararlanır (Deep Hussan and Santanu n.d.).

### **2.6.2 Katmanlı sistem**

Bu çok katlı sistemlerde ilacın üzeri bir kaç kat kaplama malzemesi ile kaplanır. Bu kaplamalar tabletin merkezindeki ilacın çözücüler tarafından çözülmesini geciktirirler(Efentakis, Naseef, and Vlachou 2010).

### **2.6.3 Zaman kontrollü infilak sistemi (TES)**

TES 4 katlı bir sistemdir. İlk kat çekirdekten oluşur, üzerine ilaç katılır, üçüncü kat ise meşaj ve son kat suda çözünmeyen polimer katmandır. TES en büyük özelliği belli bir bekleme süresinin ardından hızlı bir şekilde ilaç salınımını gerçekleştirmesidir(Efentakis, Naseef, and Vlachou 2010).

#### **2.6.4 Sigmoidal salım sistemi**

Sigmoidal salım sistemleri çok birimli zaman kontrollü sistemlerdir(Narisawa et al. 1996). Bu sistemler ozmotik olarak aktif bir organik asit üzerine suda çözünmeyen bir polimer kaplama yapılarak oluşturulurlar.Farklı kaplama kalınlıkları kullanılarak ilacın etki etmeye başlama süresi 5 saate kadar uzatılabilir(Sajan et al. 2009).

#### **2.6.5 Press-kaplamalı sistem**

Bu sistemler direk kompresyon metodu ile yapılır. Bu metod basit bir metod olduğu için minimum zamanda komplike olmayan işlemlerle hazırlanabilir(Rane et al. 2009). Direk kompresyon metodu ile de ilacın etki etmeye başlama süresi ayarlanabilir (Lin and Kawashima 2012).

#### **2.6.6 Pulsincap sistemi**

Basit olarak gövde olarak kapsül ve i çözülebilen hidrojel bir tıpadan oluşan sistemlerdir. Bu sistemde ilacın ne zaman ve nereye etki edeceği sirkadiyan ritimlere göre ayarlanabilir(Jagdale, Phule, and Chavan 2014). Kapsül çözücü sıvı ile karıştırılmasında etki etmeye başlar ve tıpa atılarak ilaç hızlı bir şekilde salınır (Patel 2009).

## **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

### **3.1 Kullanılan Materyaller ve Metod**

Bu çalı ma da kullanılan anket formu Gagandeep Kaur un 2016 yılında Sidney Avustralya'da son sene eczacılık ö rencileri arasında kronoterapi hakkındaki bilgi düzeylerini ve tutumlarını ölçmek amacıyla geli tirilmi oldu u anket baz alınarak eczane eczacılarına göre düzenlendi.

Çalı manın statistiki analizlerinde IBM SPSS version 25 programı kullanıldı. Tanımlayıcı verilerin sunulmasında frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum de erleri kullanıldı. Ölçek puanlarının birbiri ile kar ıla tırılmasında puanlar normal da ılım özelli i göstermedi inden spearman korelasyon analizi kullanıldı. Ölçeklerden alınan puan ortalamalarının kar ıla tırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. statistiki anlamlılık sınırı  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

### **3.2 Çalı ma Modeli**

Bu ara tırma çalı masında kesitsel çalı ma modeli kullanılmı tır ve temmuz-a ustoz-eylül 2019 tarihleri arasında Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti eczane eczacıları arasında yapılmı tır.

### **3.3Çalı manın Amacı**

KKTC deki Eczacıların kronoterapi konusundaki bilgi düzeyinin belirlenmesi eksiklerin anla ılması ve meslek içi e itimler ile varsa bu eksiklerin giderilmesi önemlidir. Bu amaçla Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyetinde ki eczane eczacıların kronoterapi hakkındaki bakı açılarını ö renmek ve eczane uygulamalarında kronoterapi ilkelerinin kullanımını ara tırmaktır.

### **3.4 Anket Formu**

Bu çalı ma da kullanılan anket formu Gagandeep Kaur un 2016 yılında Sidney Avustralya'da son sene eczacılık ö rencileri arasında kronoterapi hakkındaki bilgi düzeylerini ve tutumlarını ölçmek amacıyla geli tirilmi oldu u anket baz alınarak eczane eczacılarına göre düzenlenmi tir.Yapılan düzenleme sonrasında anket formu Demografi, Farkındalık ve Tutum bölümlerinden olu mu tur. Anket formunun birinci bölümünde katılımcı eczacıların demografik bilgileri 4 ba lıkla cinsiyeti, ya ı, i tecrübesi ve e itim düzeyini kapsamaktadır.

İkinci bölüm olan farkındalık kısmında ise toplam 12 sorudan olu mu olup eczacıların sirkatyan ritimler hakkındaki bilgisini ve eczane uygulamalarını likert ölçe i ile katılıyorum veya katılmıyorum secenekleri ile de erlendirilmi tir.

Üçüncü bölüm olan tutum bölümü ise 11 soru ve her sorunun likert ölçe inde 5 seçenekten birinin i aretlenmesi ekinde hazırlanmı tır. Seçenekler kesinlikle katılıyorum, katılıyorum, fikrim yok, katılmıyorum ve kesinlikle katılmıyorum olarak belirlenmi tir. Bu bölümdeki sorular ile eczacıların kronoterapi uygulamaları üzerine tutumları ve ileriki dönemlerde kronoterapi alanında kendilerini geli tirmek isteyip istemedikleri de erlendirilmi tir.

### **3.5 Veri toplama ve Örnekleme**

Bu kesitsel çalı ma 2019 senesinin a ustoz ve eylül aylarında yapılmı olup KKTC deki eczane eczacılarını kapsamaktadır. Çalı ma Kıbrıs Türk Eczacılar birli i onayı ve deste i ile yapılmı tır. Çalı ma eczacılarla bire bir görüşülerek yapılmı tır. Gereken minimum örneklem boyutunu belirlemek üzere Raosoft yazılımı (Raosoft. Inc, Seattle, ABD) kullanıldı. Yüzde 10 hata payı, %90 güven aralı ı ve %50 yanıt da ılımı baz alınarak KKTC genelindeki toplam267 eczacıdan 55 eczacının çalı maya katılımı gerekti i tespit edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Katılımcıların Demografik Özelliklerinin De erlendirilmesi

Katılımcı eczacıların %69,1'i (n=38) kadın olmakla beraber erkekler %30,9 (n=17) oranındaydı. Ya da ılımına göre incelendi inde eczacıların %43,6'sı (n=24) 30 ya ın üzerinde idi. 20 yıldan fazla deneyime sahip olanlar katılımcıların %10,9'unu (n=6) olu turmakta iken katılımcıların %54,5'inin deneyimi 5 yılın altında idi. Katılımcıların ço unlu u eczacılıkta yüksek lisans ve lisans mezunu iken yüksek lisans derecesine sahip olanların oranı % 43,6 (n=24) idi. Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 1'de verildi.

**Tablo 1. Katılımcıların demografik özellikleri**

<b><u>Özellikler</u></b>	<b><u>(n = 55)</u></b>	<b><u>Katılımcıların Yüzdesi %</u></b>
<b>Cinsiyet:</b>		
Erkek	17	30,9
Kadın	38	69,1
<b>Ya :</b>		
21-25	12	21,8
26-30	19	34,5
31 ve üzeri	24	43,6
<b>Deneyim (Yıl):</b>		
1-5	30	54,5
6-10	7	12,7
11-15	5	9,1
16-20	7	12,7
21 ve üzeri	6	10,9
<b>E itim:</b>		
Lisans	26	47,3
Yüksek Lisans	24	43,6

Doktora	5	9,1
---------	---	-----



## 4.2. Katılımcıların Kronoterapik Konusundaki Farkındalık Özelliklerinin

### De erlendirilmesi

Çalı mamızda eczacıların kronoterapik ilaç kullanımları ile ilgili farkındalık özellikleri de erlendirildi inde “Sirkadyan ritimler insan fizyolojisinin i leyi ini etkiler.” önermesine katılıyorum diyenlerin oranı %98,2, “ nsan vücudunda ki sirkadyan ritimlerin bozulması hastalık ko ullarının olu masına sebep olmaz.” ters önermesine katılıyorum diyenlerin oranı %3,6 idi. Bununla birlikte aynı bilgiyi do rulayan “Birçok canlının fizyolojik i leyi i yakla ık 24 saatlik tekrarlayan döngüler halindedir ve bu döngüler sirkadiyan ritimler olarak tanımlanır.” önermesine katılıyorum diyenlerin oranı %94,5 idi. laç ve sirkadiyan ritim etkile imi ile ilgili bilgi oranını anlamak için sorulan “ laçların farmakokineti ine göre sirkadiyan ritimler ilaç emilimini etkileyebilir.” önermesine katılıyorum diyenlerin oranı %92,7, “24 saatlik bir zaman periyodunda, kolesterol biyosentez hızı sabahları zirve yapar.” ters önermesine katılıyorum diyenlerin oranı 36,4 idi. Farklı ilaç guruplarının alımının sirkadiyan ritimle de i ip de i medi inin farkındalık oranını anlamak için sorulan “Uzun yarı ömürlü statinler günün her saatinde alınabilirler.” önermesine katılıyorum diyenlerin oranı %36,4, “24 saatlik bir periyotta gastrointestinal motilite, gece azalma e ilimindedir.” önermesine katılıyorum diyenlerin oranı %83,6, “Bron iyel astım semptomları genellikle gece kötüle ir.” önermesine katılıyorum diyenlerin oranı %81,8, “NSA ller (steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar) sıklıkla romatoid artrit sebebi a rı durumlarında kullanılırlar. Bu ilaçların en uygun alınma zamanı ak am saatleridir.” önermesine katılıyorum diyenlerin oranı %41,8 idi. Çe itli vakalarda sirkadiyan ritimlerin etkilerini anlamak için tasarlanan çe itli vaka sorularına katılımcı eczacılar a a ıdaki oranlarda yanıt verdiler “AJ, peptik ülser te hisi konan 25 ya nda bir erkektir. Doktoru, günde 40 mg Omeprazol almasını önerdi. Omeprazol, sabah uygulandı nda mide pH’sını yükseltmede daha etkilidir.” , “Ço u insanda kan basııcı geceleri uyku haline dü me e ilimindedir ancak bazı hastalarda gece uykuda tansiyon dü mez. Perindopril, hipertansiyon ve kalp yetmezli i tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir anjiyotensin dönü türücü enzim inhibitörüdür. Gece uykuda tansiyonu dü meyen (Non-dipper hipertansiyonlu) hastanın Perindopril alması için en uygun zaman ak am saatleridir.” ve “Bir tür kortikosteroid olan prednizolon anti-inflamatuvar ve immünsupresif etkileri nedeniyle astım atakları gibi birçok rahatsızlık için geni bir kullanım alanı vardır. Geçirilmi olan bir astım ata ı sonrasında ba ka astım ataklarını önlemek için hastaya yazılan günlük 40mg prednizolonun alınması için en uygun zaman, astım ataklarının gece saatlerinde ve sabaha kar ı artı gösterdi i bilindi i için ak am saatleridir.” önermelerine katılıyorum diyenlerin

oranı sırasıyla %98,2, %81,8, %76,4 olarak bulunmu tur. Çalışmamızda Farkındalık önermeleri grubunda katılımcıların en az tereddüt ederek yanıtladıkları önermeler 1, 2, 3 4 ve 10'uncu önermeler idi, katılımcıların en fazla tereddüt ederek yanıtladı 1 önermeler 5 6 ve 9'uncu önermeler olmu tur. Katılımcıların kronoterapi konusundaki farkındalık özelliklerinin de erlendirilmesi tablo 2'de verildi.

**Tablo 2 Katılımcıların kronoterapik konusundaki farkındalık özelliklerinin de erlendirilmesi**

Farkındalık Önergeleri	Katılıyorum N(%)	Katılmıyorum N(%)
1. Sirkadiyan ritimler insan fizyolojisinin i leyi ini etkiler.	54 (%98,2)	1 (%1,8)
2. nsan vücudunda ki sirkadiyan ritimlerin bozulması hastalık ko ullarının olu masına sebep olmaz.*	2 (%3,6)	53 (%96,4)
3. Birçok canlının fizyolojik i leyi i yakla ık 24 saatlik tekrarlayan döngüler halindedir ve bu döngüler sirkadiyan ritimler olarak tanımlanır.	52 (%94,5)	3 (%5,5)
4. laçların farmakokineti ine göre sirkadiyan ritimler ilaç emilimini etkileyebilir.	51 (%92,7)	4 (%7,3)
5. 24 saatlik bir zaman periyodunda, kolesterol biyosentez hızı sabahları zirve yapar.*	20 (%36,4)	35 (%63,6)
6. Uzun yarı ömürlü statinler günün her saatinde alınabilirler.	20 (%36,4)	35 (%63,6)
7. 24 saatlik bir periyotta gastrointestinal motilite, gece azalma e ilimindedir.	46 (%83,6)	9 (%16,4)
8. Bron iyel astım semptomları genellikle gece kötüle ir.	45 (%81,8)	10 (18,2%)
9. NSA ller (steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar) sıklıkla romatoid artrit sebebi a rı durumlarında kullanılırlar. Bu ilaçların en uygun alınma zamanı ak am saatleridir.	23 (%41,8)	32 (%58,2)
10. AJ, peptik ülser te hisi konan 25 ya nda bir erkektir. Doktoru, günde 40 mg Omeprazol almasını önerdi. Omeprazol, sabah uygulandı nda mide pH'sını yükseltmede daha etkilidir.	54 (%98,2)	1 (%1,8)
11. Ço u insanda kan basıncı geceleri uyku haline dü me e ilimindedir ancak bazı hastalarda gece uykuda tansiyon dü mez. Perindopril, hipertansiyon ve kalp yetmezli i tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir anjiyotensin dönü türücü enzim inhibitörüdür. Gece uykuda tansiyonu dü meyen (Non-dipper hipertansiyonlu) hastanın Perindopril alması için en uygun zaman ak am saatleridir.	45 (%81,8)	10 (18,2%)
12. Bir tür kortikosteroid olan prednizolon anti-inflamatuvar ve immünsupresif etkileri nedeniyle astım atakları gibi birçok rahatsızlık için geni bir kullanım alanı vardır. Geçirilmi olan bir astım ata ı sonrasında ba ka astım ataklarını önlemek için hastaya yazılan günlük 40mg prednizolonun alınması için en uygun zaman, astım ataklarının gece saatlerinde ve sabaha kar ı artı gösterdi i bilindi i için ak am saatleridir.	42 (%76,4)	13 (%23,6)

\*ters önermedir

### 4.3. Katılımcıların Kronoterapi Konusundaki Tutum Özelliklerinin De erlendirilmesi

Çalı mamızda eczacıların kronoterapik ilaç kullanımları ile ilgili genel tutum özellikleri de erlendirildi inde “Kronoterapi bir ilacın etkinli ini artırabilir.” önermesine katılanların oranı toplamda %72,8, “Kronoterapi, advers etkinin görülme sıklı ını azaltabilir.” önermesine katılanların oranı toplamda %61,8 oranında bulundu, “Tedavi ba langıcında, hekimler, hastalarına, mümkün oldu unca, ilaçlar ile ilgili 'sirkadiyan-zaman pencereleri' hakkında bilgi vermelidir.” önermesine katılanların oranı toplamda %85,5, “Uygulanabildi i durumlarda, hastaya ilacını kendi sirkadiyan zaman penceresi göz önünde bulundurularak kullanılmak hastanın tedaviye uyuncunu artırabilir.” önermesine katılanların oranı toplamda %81,8 oranında bulundu, “Uygulanabildi i durumlarda, hastaya ilacını kendi sirkadiyan zaman penceresi göz önünde bulundurularak kullanılmak daha iyi maliyet etkinli i sa layabilir.” önermesine katılanların oranı toplamda %67,3, “İlaç kullanımında hastalara Kronoterapi danı manlı ı yapmak, eczaneye geri dönen hasta sayısını artıracaktır.” önermesine katılanların oranı toplamda %72,7, “Kronoterapötik bilgi ilaç prospektüslerine dâhil edilmelidir.” önermesine katılanların oranı toplamda %63,6 olarak saptandı. Katılımcıların en fazla katıldı ı önerme “Tedavi ba langıcında, hekimler, hastalarına, mümkün oldu unca, ilaçlar ile ilgili 'sirkadiyan-zaman pencereleri' hakkında bilgi vermelidir.” önermesi olurken, en az katıldıkları önerme “Kronoterapi, advers etkinin görülme sıklı ını azaltabilir.” önermesi olarak belirlendi.

Çalı mamızda eczacıların kronoterapik ilaç kullanımları ile ilgili Gelecekteki Yönözellikleri de erlendirildi inde “Kronoterapi eczacılık e itim faaliyetlerinde kapsanacak bir alan olmalıdır.” önermesine katılanların oranı toplamda %78,2, “Bir eczacı olarak, Kronoterapi hakkında bilgi edinmek için zaman ayırmak istiyorum.” önermesine katılanların oranı toplamda %76,4, “Kronoterapi ilkeleri eczacılık fakültelerinde ders olarak ö retilmelidir.” önermesine katılanların oranı toplamda %83,7, “Kronoterapötik çalı malar, bir ilacın kayıt altına alınma a masında, Therapeutic Goods Administration (TGA) ın düzenleyici gerekliliklerinin bir parçası olarak dâhil edilmelidir.” önermesine katılanların oranı toplamda %74.5 olarak bulundu. Genel olarak eczacıların kronoterapötik ilaç kullanımları ile ilgili genel tutum ve gelecekteki yön ile ilgili önermelere katılma oranları yüksektir. Katılımcıların gelecekteki yön ile ilgili önermelerden en fazla katılıyorum dedi i önerme “Kronoterapi ilkeleri eczacılık fakültelerinde ders olarak ö retilmelidir.” Önermesi en az katılıyorum dedi i önerme ise “Kronoterapötik çalı malar, bir ilacın kayıt altına alınma a masında, Therapeutic Goods Administration (TGA) ın düzenleyici gerekliliklerinin bir parçası olarak dâhil

edilmelidir.” önermesidir. Katılımcıların kronoterapi konusundaki tutum özelliklerinin de erlendirilmesi tablo 3’te verildi.

**Tablo 3 Katılımcıların kronoterapik konusundaki tutum özelliklerinin de erlendirilmesi**

<b>Genel Tutum Önergeleri</b>	<b>Kesinlikle katılmıyorum N(%)</b>	<b>Katılmıyorum N(%)</b>	<b>Bir görüşüm yok N(%)</b>	<b>Katılıyorum N(%)</b>	<b>Kesinlikle katılıyorum N(%)</b>
1. Kronoterapi bir ilacın etkinliğini artırabilir.	2 (%3,6)	3 (%5,5)	10 (%18,2)	26 (%47,3)	14 (%25,5)
2. Kronoterapi, advers etkinin görülme sıklığını azaltabilir.	1 (%1,8)	12 (%21,8)	8 (%14,5)	26 (%47,3)	8 (%14,5)
3. Tedavi başlangıcında, hekimler, hastalarına, mümkün olduğunca, ilaçlar ile ilgili ‘sirkadiyan-zaman pencereleri’ hakkında bilgi vermelidir.	1 (%1,8)	3 (%5,5)	4 (%7,3)	26 (%47,3)	21 (%38,2)
4. Uygulanabildiği durumlarda, hastaya ilacını kendi sirkadiyan zaman penceresi göz önünde bulundurularak kullanılmak hastanın tedaviye uyuncunu artırabilir.	1 (%1,8)	5 (%9,1)	4 (%7,3)	24 (%43,6)	21 (%38,2)
5. Uygulanabildiği durumlarda, hastaya ilacını kendi sirkadiyan zaman penceresi göz önünde bulundurularak kullanılmak daha iyi maliyet etkinliğini sağlayabilir.	4 (%7,3)	3 (%5,5)	11 (%20,0)	23 (%41,8)	14 (%25,5)
6. İlaç kullanımında hastalara Kronoterapi danışmanlığı yapmak, eczaneye geri dönen hasta sayısını artıracaktır.	4 (%7,3)	4 (%7,3)	7 (%12,7)	19 (%34,5)	21 (%38,2)
7. Kronoterapötik bilgi ilaç prospektüslerine dâhil edilmelidir.	2 (%3,6)	4 (%7,3)	14 (%25,5)	16 (%29,1)	19 (%34,5)
<b>Gelecekteki Yön Önergeleri</b>					
1. Kronoterapi eczacılık eğitim faaliyetlerinde kapsanacak bir alan olmalıdır.	4 (%7,3)	2 (%3,6)	6 (%10,9)	23 (%41,8)	20 (%36,4)
2. Bir eczacı olarak, Kronoterapi hakkında bilgi edinmek için zaman ayırmak istiyorum.	2 (%3,6)	6 (%10,9)	5 (%9,1)	20 (%36,4)	22 (%40,0)
3. Kronoterapi ilkeleri eczacılık fakültelerinde ders olarak öğretilmelidir.	2 (%3,6)	3 (%5,5)	4 (%7,3)	21 (%38,2)	25 (%45,5)
4. Kronoterapötik çalışmalar, bir ilacın kayıt altına alınması aşamasında, Therapeutic Goods Administration (TGA) ın düzenleyici gerekliliklerinin bir parçası olarak dâhil edilmelidir.	2 (%3,6)	1 (%1,8)	11 (%20,0)	19 (%34,5)	22 (%40,0)

#### 4.4 Katılımcıların Demografik Özellikleri Arasındaki İlişki

Çalışma grubunda toplam tutum skoru ve toplam farkındalık skorunun ortalamalarının gruplar arasında değerlendirilmesinde toplam farkındalık skorunun 26-30 yaş grubunda ve yüksek lisans düzeyinde öğrenim seviyesi olanlarda daha yüksek olduğu belirlendi (her biri için  $p < 0.05$ ). Diğer gruplar arasında toplam tutum skoru ve toplam farkındalık skorunun ortalamaları bakımından bir fark gözlenemedi (her biri için  $p > 0.05$ ). Toplam farkındalık skoru  $21,5 \pm 1,3$  ve toplam tutum skoru  $27,0 \pm 5,2$  olarak bulundu.

**Tablo 4 Katılımcıların demografik özellikleri arasındaki ilişki: (Tutum ve farkındalık)**

	Toplam tutum skoru			Toplam farkındalık skoru		
	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	p	Ort±SS	Ortanca Min.-Maks.	p
<b>Cinsiyet</b>						
<b>Erkek</b>	27,6 ± 6,7	29 (11-35)	0,238	21,4 ± 1,2	22 (19-23)	0,776
<b>Kadın</b>	26,8 ± 4,5	27 (14-34)		21,5 ± 1,3	22 (18-24)	
<b>Ya</b>						
<b>21-25</b>	26,6 ± 4,9	27 (20-35)	0,715	21,1 ± 1,3	21 (18-23)	<b>0,013</b>
<b>26-30</b>	27,4 ± 4,0	28 (17-34)		22,1 ± 0,9	22 (20-23)	
<b>&gt; 30</b>	26,9 ± 6,3	28 (11-35)		21,1 ± 1,3	21 (19-24)	
<b>Deneyim</b>						
<b>1-5</b>	27,4 ± 4,6	27,5 (17-35)	0,540	21,7 ± 1,1	22 (18-23)	0,285
<b>6-10</b>	25,4 ± 7,0	28 (11-33)		21,9 ± 1,8	22 (19-24)	
<b>11-15</b>	29,2 ± 2,9	29 (25-32)		20,8 ± 1,3	21 (19-22)	
<b>16-20</b>	24,7 ± 5,5	26 (14-30)		21,0 ± 1,2	21 (19-22)	
<b>&gt;21</b>	28,0 ± 7,2	29,5 (15-35)		21,0 ± 1,3	21,5 (19-22)	
<b>Eğitim Seviyesi</b>						
<b>Lisans</b>	27,1 ± 5,3	28 (11-34)	0,833	21,5 ± 1,2	22 (19-23)	<b>0,033</b>
<b>Yüksek Lisans</b>	27,1 ± 4,7	27 (17-35)		21,7 ± 1,3	22 (18-24)	
<b>Doktora</b>	26,6 ± 7,9	30 (14-34)		20,2 ± 0,8	20 (19-21)	

#### 4.5 Üç Ölçek Arasında Korelasyon Analizi

Grupların Toplam Tutum Toplam Yönelim ve Toplam Farkındalık ölçeklerinden aldıkları toplam puanların korelasyon analizleri de erlendirildi inde toplam tutum puanları arttıkça, toplam yönelim puanları da artı göstermektedir. Toplam tutum puanları ve toplam yönelim puanları arasında orta kuvvette pozitif yönde bir korelasyon mevcut oldu u gözlenmektedir ( $p<0,05$ ). Di er ikili de erlendirmelerde grupların ölçeklerden aldıkları puanların birbiri ile korelasyonunun bulunmadı ı izlenmektedir (her biri için  $p>0,05$ ). Mevcut çalı ma örnekleminde her üç ölçek skorunun güvenilirli ini anlamak için hesaplanan Cronbach Alpha 0.632 olarak bulundu.

**Tablo 5 Üç ölçek arasında korelasyon analizi**

		<b>Toplam Tutum (Mevcut)</b>	<b>Toplam Yönelim (Gelecek)</b>	<b>Toplam Farkındalık</b>
<b>Toplam Tutum</b>	r	1		
	p			
<b>Toplam Yönelim</b>	r	0,663	1	
	p	0.001		
<b>Toplam Farkındalık</b>	r	-0,147	-0,039	1
	p	0,285	0,779	

## 5.TARTI MAVE SONUÇ

Kronoterapi uygulamasında hastaların gerekli tedaviyi aldıklarından emin olmak için ilaç konsantrasyonunu ayarlamamanın yanında ilacın verilece i zamanın da iyi ayarlanması gerekti i kanısı bilinmektedir. Hastaya gerekli tedavi ba lanırken vücudun biyolojik ritimlerini göz önünde bulundurmak, hastanın alaca ı tedavinin kalitesini artırabilmesine ilaveten istenmeyen yan etkileri de minimize edebilecektir. Bu nedenle eczacıların kronoterapi konusundaki bilgi düzeyinin belirlenmesi eksiklerin anla ılması ve meslek içi e itimler ile varsa bu eksiklerin giderilmesi önemlidir (Michael H. Smolensky et al. 2012).

Yaptı ımız çalı mada genel olarak eczacıların kronoterapötik ilaç kullanımları ile ilgili farkındalık, genel tutum ve gelecekteki yön ile ilgili önermelere do ru cevap verme oranları yüksektir. Ancak bazı önermele ilgili ya anan sıkıntılar olmu tur. Özellikle farkındalık de erlendirilmesinde ki önermelerden olan “24 saatlik bir zaman periyodunda, kolesterol biyosentez hızı sabahları zirve yapar.”, “Uzun yarı ömürlü statinler günün her saatinde alınabilirler.” ve “NSA ılar (steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar) sıklıkla romatoid artrit sebebi a rı durumlarında kullanılırlar. Bu ilaçların en uygun alınma zamanı ak am saatleridir.” önermeleri katılımcıların istatistiki düzeyde do ru cevap vermelerine ra men bazı eczacıların yanıtlamada zorlandı ı ve bilgi düzeylerinin tam olarak yeterli olmayabilece i dü ünülen konulardır.

Genel tutum önermelerinin dikkate alındı ı de erlendirmede eczacıların genel olarak kronoterapi uygulamaları ile ilgili tutumlarının olumlu oldu u söylenebilir. Ancak “Kronoterapi, advers etkinin görülme sıklı nı azaltabilir.” önermesine katılmayanların ve görü ü olmayanların oranı azımsanmayacak kadar yüksekti.Bu sebepten kronoterapötik yakla ımlar ile advers etkilerin nasıl azaltılabilece i konusunda eczacıların daha fazla bilgilendirilmesinin yararlı olaca ı kanaatindeyiz. Aynı zamanda “Uygulanabildi i durumlarda, hastaya ilacını kendi sirkadiyan zaman penceresi göz önünde bulundurularak kullanırmak daha iyi maliyetetkinli i sa layabilir.” ve “Kronoterapötik bilgi ilaç prospektüslerine dahil edilmelidir.” önermelerine de katılımcıların yakla ık 4’te biri ne katılıyorum ne de katılmıyorum demi tir ki eczacıların kronoterapötik bilgiye hızlı bir ekilde ula masının bu ekilde kolayca sa lanabilece i kanaatindeyiz.

Katılımcıların gelecekteki yön ile ilgili önermelerden en fazla katılıyorum dedi i önerme “Kronoterapi ilkeleri eczacılık fakültelerinde ders olarak ö retilmelidir.” Katılımcıların bu



tercihi kronoterapi konusunda olan ilginin eczacılar arasında yüksek oranda oldu unun bir göstergesi olmakta birlikte konu ile ilgili akademik bilgilerinin de yeterli olmadığını dü ündürmektedir. Kaur ve arkadaşlarının eczacılık son sınıf öğrencileri üzerinde kronoterapi farkındalığı hakkında yaptığı müdahale çalışmasında, müdahale öncesi sonrası ortalama farkındalık ve tutum puanları sırasıyla 3,6 ve 6,6 puan arttı ı görülmü tür.(Kaur et al. 2015a)Bu çalışma ile eczacılık öğrencilerinin pedagojik ilkeler kullanılarak dikkatlice tasarlanmış eğitim müdahaleleri ile ilaç tedavilerini optimize etmede eczacıların rollerine ilişkin olumlu tutumlarınınve farkındalıklarının arttırıldı ı gösterilmiştir.

Çalışma grubunun en az katılıyorum dedi i önerme ise “Kronoterapötik çalışmalar, bir ilacın kayıt altına alınması amacıyla, Therapeutic Goods Administration (TGA) ın düzenleyici gerekliliklerinin bir parçası olarak dâhil edilmelidir.” önermesidir. Zira bu önermeye ne katılıyorum ne de katılmıyorum diyenlerin oranı da bir hayli yüksek olarak değerlendirilmiştir (%20).

Çalışmamız neticesinde eczacıların kronoterapi ilaç uygulamaları konusundaki bilgi, farkındalık ve tutum değerlendirilmesi yapılmış ve bu noktada eczacıların bilgi ve farkındalıklarının yeterli ancak bazı noktalarda gelişmeye açık, tutum ve gelecek noktasında da genel olarak olumlu olduğu kanaatine varılmıştır.

Bu çalışmada bu eksikliklerin a ılması adına standart bir bilgilendirme eğitimi programının hazırlanması önemi vurgulanmaktadır. Hazırlanacak meslek içi eğitim programları ile bu tür eksikliklerin giderilmesi ve bilgi düzeyinin artırılması hem eczacıya hem hastalarına fayda sağlayacaktır.

Eczacılar klinik pratikte kronoterapinin uygulanmasında en önemli rolü olan sağlık çalışanlarıdır. Kronoterapi sayesinde ilaçların olumsuz etkileri azaltılması ve etkinliklerinin artırılması sağlanabilir. Sucu'nun yaptığı çalışmada da eczacıların kronoterapi hakkındaki bilgi düzeyleri ölçülerek tutumları ve uygulamaları değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre özellikle sirkadyan ritimler ile fizyolojik süreçler, gastrointestinal motilite ve astım semptomlarının irdelendi i sorularda pozitif farkındalık oranları sırasıyla 96.7%, 94.1% ve 91.4%, bulunmuştur. Çalışmamızda da 1. ve 10. sorular en yüksek farkındalığa sahip sorulardır. Ayrıca kronoterapi prensiplerinin pratikte uygulanmasına yönelik görüşlerinin ve deneyimlerinin değerlendirildi i diğer bir çalışmada kronoterapinin mevcut terapötik kanıtları hakkında farkındalığın az olduğu gösterilmiştir(Kaur et al. 2016). Bu durumun nedeni eczacıların aldıkları eğitimin ülkelere göre farklılık göstermesi olabileceğini varsaymakla

beraber kronoterapi e timinin tüm dünyadaki eczacılık fakültelerinde belli bir standardizasyona getirilerek eczacıya mezun olmadan verilmesi gerekti i kanaatindeyiz.

Sucu'nun yaptığı ı çalı mada çalı mamızla benzer ekilde eczacıların ço u, hasta danı manlı ı ve pratikte kronoterapiyi uygulama iste i ile ilgili ifadeler katılmı lardır (Sucu 2018). Eczacılık uygulamaları içinde hastalara ilaçlarla ilgili danı manlık sa lama görevi geni yer tutmaktadır. Eczacı hastalara en yakın ve ula ılabilir sa lık hizmeti sa layıcısıdır ve sa lık sistemindeki yeri doldurulamaz. Eczacılar tarafından sa lanan do ru ilaç danı manlı ı ile akılcı ilaç kullanımını artacaktır. Bu da neticede gereksiz ilaç kullanımından uzakla mak ve maddi yönden daha sürdürülebilir bir sa lık hizmeti demektir.

Örne in kronoterapi ile ilaçlar uygun zamana göre formüle edilmi dozaj formları yada kronoformülasyonlar ile verilerek ilaç konsantrasyonunun vücudun sirkadyan ritimler ile senkronize olması sa lanmaya çalı ılır (Ohdo 2007). Bilinmektedir ki birçok bireyde hem sistolik kan basıncı hem de diastolik kan basıncı gece uyku sırasında en dü ük düzeylerde iken, günün ilk saatlerinde en yüksek düzeylere çıkar (Hermida et al. 2013). Vücuttaki 24 saatlik ritmik de i im nedeniyle, ölümlere yol açabilen akut tıbbi olaylar (örn., kalp krizi, felç vb.) yada bazı kronik hastalıklar (örn. Diyabet, epilepsi, astım, ve romatoid artrit gibi) sirkadyan ritimlere göre ayarlanmı terapötik giri imler ile hafifletilebilir (Michael H. Smolensky et al. 2012). Hastalık yükleri arasında ön sıralarda yer alan dola ım sistemi hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları ve a rılar bu yakla ım ile ya am kalitesine daha az olumsuz etki sa layarak daha etkili bir ekilde tedavi edilebilirken ilaç harcamaları minimum seviyelerde tutulabilir.

Eczacılık sürekli yenilenmeyi ve bilgilerini güncel tutmayı gerektiren bir meslektir. Ayrıca yapılan her yeni çalı ma ile elde edilen kronoterapötik bilgiler sa lık e itim sistemi içerisinde dikkatleri bu konuya daha fazla çekmektedirki eczacıların kendilerini bu geli melerden izole etmeleri dü ünülemez.

## 6.KAYNAKLAR

American Diabetes Association, American Diabetes. 2010. "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus." *Diabetes Care* 33 Suppl 1 (Supplement 1): S62-9.  
<https://doi.org/10.2337/dc10-S062>.

Awasthi, Rajendra, Pravin Kumar, and Vivek Kumar Pawar. 2010. "CHRONOTHERAPY: SCIENCE AND TECHNOLOGY OF DRUG SCHEDULING ON THE BASIS OF BIOLOGICAL RHYTHM." *Journal of Chronotherapy and Drug Delivery*, 9–18.  
[www.chronotherapyjournal.net](http://www.chronotherapyjournal.net).

Ballesta, Annabelle, Pasquale F Innominato, Robert Dallmann, David A Rand, and Francis A Lévi. 2017. "Systems Chronotherapeutics." *Pharmacological Reviews* 69 (2): 161–99.  
<https://doi.org/10.1124/pr.116.013441>.

Baraldo, Massimo. 2008. "The Influence of Circadian Rhythms on the Kinetics of Drugs in Humans." *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*.  
<https://doi.org/10.1517/17425255.4.2.175>.

Beauchamp, Denis, and Gaston Labrecque. 2007. "Chronobiology and Chronotoxicology of Antibiotics and Aminoglycosides." *Advanced Drug Delivery Reviews* 59 (9–10): 896–903. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.07.028>.

Braunwald, Eugene. 1995. "Morning Resistance to Thrombolytic Therapy." *Circulation* 91 (5): 1604–6. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.5.1604>.

Breed, Michael D. 2017. "1954 Zeitgebers (Time-Givers) for Biological Clocks." *Conceptual Breakthroughs in Ethology and Animal Behavior*, 71–73. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-809265-1.00022-8>.

Bruguerolle, Bernard. 1998a. "Chronopharmacokinetics: Current Status." *Clinical Pharmacokinetics*. <https://doi.org/10.2165/00003088-199835020-00001>.

———. 1998b. "Clinical Pharmacokinetics 35: 83-94, Aug 1998." *Clinical Pharmacokinetics* 35 (2): 83–94.

———. 1998c. "Clinical Pharmacokinetics 35: 83-94, Aug 1998" 35 (2): 83–94.

- Bruguerolle, Bernard, and Gaston Labrecque. 2007. "Rhythmic Pattern in Pain and Their Chronotherapy." *Advanced Drug Delivery Reviews* 59 (9–10): 883–95. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.06.001>.
- Burioka, Naoto, Yasushi Fukuoka, Satoru Koyanagi, Masanori Miyata, Miyako Takata, Hiroki Chikumi, Hiroshi Takane, et al. 2010. "Asthma: Chronopharmacotherapy and the Molecular Clock." *Advanced Drug Delivery Reviews* 62 (9–10): 946–55. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.03.012>.
- Cambar, J., J. C. Cal, and J. Tranchot. 1992. "Renal Excretion: Rhythms in Physiology and Pathology." In *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*, 470–82. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-78734-8\\_34](https://doi.org/10.1007/978-3-642-78734-8_34).
- Craig, Timothy J, Jeffrey L McCann, Faina Gurevich, and Michael J Davies. 2004. "The Correlation between Allergic Rhinitis and Sleep Disturbance." *J Allergy Clin Immunol* 114: 139–84. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.08.044>.
- Dallmann, Robert, Steven A. Brown, and Frederic Gachon. 2014. "Chronopharmacology: New Insights and Therapeutic Implications." *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 54. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-PHARMTOX-011613-135923>.
- Dallmann, Robert, Alper Okyar, and Francis Lévi. 2016. "Dosing-Time Makes the Poison: Circadian Regulation and Pharmacotherapy." *Trends in Molecular Medicine* 22 (5): 430–45. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.03.004>.
- Deep Hussan, Singh, and Roychowdhury Santanu. n.d. "A Review on Recent Advances of Enteric Coating." *IOSR Journal of Pharmacy*. Vol. 2. Accessed July 15, 2019. [www.iosrphr.org](http://www.iosrphr.org).
- Devangi, Dharani R, Shashirekha C H, and Shruthi S L. 2018. "A Study of Chronopharmacological Relevance of Antihypertensive Drugs at a Tertiary Care Hospital-A Prospective Observational Study." *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology* 446. <https://doi.org/10.5455/njppp.2018.8.1144823112017>.
- Dibner, Charna, Ueli Schibler, and Urs Albrecht. 2010. "The Mammalian Circadian Timing System: Organization and Coordination of Central and Peripheral Clocks." *Annual Review of Physiology* 72 (1): 517–49. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909->

135821.

- Efentakis, M., H. Naseef, and M. Vlachou. 2010. "Two-and Three-Layer Tablet Drug Delivery Systems for Oral Sustained Release of Soluble and Poorly Soluble Drugs." *Drug Development and Industrial Pharmacy* 36 (8): 903–16. <https://doi.org/10.3109/03639040903585119>.
- Erkekoglu, Pinar, and Terken Baydar. 2012a. "Chronopharmacokinetics of Drugs in Toxicological Aspects: A Short Review for Pharmacy Practitioners." *Journal of Research in Pharmacy Practice* 1 (1): 3–9. <https://doi.org/10.4103/2279-042X.99670>.
- . 2012b. "Chronopharmacodynamics of Drugs in Toxicological Aspects: A Short Review for Clinical Pharmacists and Pharmacy Practitioners." *Journal of Research in Pharmacy Practice* 1 (2): 41. <https://doi.org/10.4103/2279-042X.108369>.
- Ghosh, T., A. Ghosh, and A. Kumar. 2017. "Chronotherapeutic Drug Delivery: A Way Forward to Treat Rhythm Guided Diseases." *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 9 (10): 1894–98.
- Gnocchi, Davide, and Giovannella Bruscalupi. 2017. "Circadian Rhythms and Hormonal Homeostasis: Pathophysiological Implications." *Biology* 6 (4): 10. <https://doi.org/10.3390/biology6010010>.
- Hassan, Arwa, and Walter E. Haefeli. 2010. "Appropriateness of Timing of Drug Administration in Electronic Prescriptions." *Pharmacy World and Science*. <https://doi.org/10.1007/s11096-009-9362-4>.
- Haus, Erhard. 2007. "Chronobiology in the Endocrine System." *Advanced Drug Delivery Reviews* 59 (9–10): 985–1014. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.01.001>.
- Hendel, J, L Hendel, and S Aggestrup. 1995. "Morning or Evening Dose of Omeprazole for Gastro-Esophageal Reflux?" *Aliment Pharmacol Ther* 9: 693–97.
- Hermida, Ramón C., Diana E. Ayala, Michael H. Smolensky, Artemio Mojón, José R. Fernández, Juan J. Crespo, Ana Moyá, María T. Ríos, and Francesco Portaluppi. 2013. "Chronotherapy Improves Blood Pressure Control and Reduces Vascular Risk in CKD." *Nature Reviews Nephrology*. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.79>.
- Herzel, Hanspeter, Achim Kramer, Samuel Bernard, Didier Gonze, and C Branka. 2007.

- “Synchronization-Induced Rhythmicity of Circadian Oscillators in the Suprachiasmatic Nucleus” 3 (4). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0030068>.
- Innominato, Pasquale F., Francis A. Lévi, and Georg A. Bjarnason. 2010. “Chronotherapy and the Molecular Clock: Clinical Implications in Oncology.” *Advanced Drug Delivery Reviews* 62 (9–10): 979–1001. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.06.002>.
- Jagdale, Swati C., Pravin S. Phule, and Gajanan J. Chavan. 2014. “Formulation and Evaluation of Modified Pulsincap Drug Delivery System of Rizatriptan Benzoate.” *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 6 (5): 48–52.
- Kaur, M. Bala, R. 2013. “Chronotherapy: A Review.” *Int J Pharm Sci Res* 4 (1): 90–102.
- Kaur, Gagandeep, Craig L. Phillips, Keith Wong, Andrew J. McLachlan, and Bandana Saini. 2016. “Timing of Administration: For Commonly-Prescribed Medicines in Australia.” *Pharmaceutics*. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics8020013>.
- Kaur, Gagandeep, Maya Saba, Craig L Phillips, Keith Wong, and Bandana Saini. 2015a. “Education Intervention on Chronotherapy for Final-Year Pharmacy Students.” *Pharmacy (Basel, Switzerland)* 3 (4): 269–83. <https://doi.org/10.3390/pharmacy3040269>.
- . 2015b. “Education Intervention on Chronotherapy for Final-Year Pharmacy Students.” *Pharmacy (Basel, Switzerland)* 3 (4): 269–83. <https://doi.org/10.3390/pharmacy3040269>.
- Kurose, Takeshi, Takanori Hyo, Yutaka Seino, and Daisuke Yabe. 2014. “The Role of Chronobiology and Circadian Rhythms in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications for Management of Diabetes.” *ChronoPhysiology and Therapy*, no. July: 41. <https://doi.org/10.2147/cpt.s44804>.
- Lemmer, Björn. 1991. “Circadian Rhythms and Drug Delivery.” *Journal of Controlled Release* 16 (1–2): 63–74. [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(91\)90031-8](https://doi.org/10.1016/0168-3659(91)90031-8).
- . 2006. “The Importance of Circadian Rhythms on Drug Response in Hypertension and Coronary Heart Disease—from Mice and Man.” *Pharmacology and Therapeutics* 111 (3): 629–51. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.11.008>.
- . 2007. “Chronobiology, Drug-Delivery, and Chronotherapeutics.” *Advanced Drug*

- Delivery Reviews* 59 (9–10): 825–27. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.08.001>.
- Lin, Shan-Yang, and Yoshiaki Kawashima. 2012. “Current Status and Approaches to Developing Press-Coated Chronodelivery Drug Systems.” *Journal of Controlled Release* 157 (3): 331–53. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.09.065>.
- Lopes, Robson da Silva, Nathalia Maria Resende, Adenilda Cristina Honorio-França, and Eduardo Luzía França. 2013. “Application of Bioinformatics in Chronobiology Research.” *TheScientificWorldJournal* 2013 (September): 153839. <https://doi.org/10.1155/2013/153839>.
- Merrow, Martha. 2016. “The Circadian Clock and Human Health.” <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.011>.
- Minegishi, Saika, Ikuko Sagami, Shigeru Negi, Koji Kano, and Hiroaki Kitagishi. 2018. “Circadian Clock Disruption by Selective Removal of Endogenous Carbon Monoxide.” *Scientific Reports* 8 (1): 11996. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30425-6>.
- Mohawk, Jennifer A, Carla B Green, and Joseph S Takahashi. 2012. “Central and Peripheral Circadian Clocks in Mammals.” *Annual Review of Neuroscience* 35: 445–62. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153128>.
- Mormont, Marie Christine, and Francis Levi. 2003. “Cancer Chronotherapy: Principles, Applications, and Perspectives.” *Cancer* 97 (1): 155–69. <https://doi.org/10.1002/cncr.11040>.
- Nainwal, Nidhi. 2012. “Chronotherapeutics - A Chronopharmaceutical Approach to Drug Delivery in the Treatment of Asthma.” *Journal of Controlled Release* 163 (3): 353–60. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.09.012>.
- Narisawa, Shinji, Minako Nagata, Yoshiyuki Hirakawa, Masao Kobayashi, and Hiroyuki Yoshino. 1996. “An Organic Acid-Induced Sigmoidal Release System for Oral Controlled-Release Preparations. 2. Permeability Enhancement of Eudragit RS Coating Led by the Physicochemical Interactions with Organic Acid.” *Journal of Pharmaceutical Sciences* 85 (2): 184–88. <https://doi.org/10.1021/js950180o>.
- Ohdo, Shigehiro. 2007. “Chronopharmacology Focused on Biological Clock.” *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 22 (1): 3–14. <https://doi.org/10.2133/dmpk.22.3>.

- . 2010a. “Chronotherapeutic Strategy: Rhythm Monitoring, Manipulation and Disruption.” *Advanced Drug Delivery Reviews* 62 (9–10): 859–75. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.01.006>.
- . 2010b. “Chronotherapeutic Strategy: Rhythm Monitoring, Manipulation and Disruption.” *Advanced Drug Delivery Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.01.006>.
- Ohdo, Shigehiro, Satoru Koyanagi, and Naoya Matsunaga. 2019. “Chronopharmacological Strategies Focused on Chrono-Drug Discovery.” *Pharmacology & Therapeutics*, June. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.05.018>.
- Okamura, Hitoshi, Masao Doi, Jean Michel Fustin, Yoshiaki Yamaguchi, and Masahiro Matsuo. 2010. “Mammalian Circadian Clock System: Molecular Mechanisms for Pharmaceutical and Medical Sciences.” *Advanced Drug Delivery Reviews* 62 (9–10): 876–84. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.06.004>.
- Onaolapo, Adejoke Y, and Olakunle J Onaolapo. 2018. “Circadian Dysrhythmia-Linked Diabetes Mellitus: Examining Melatonin’s Roles in Prophylaxis and Management.” *World Journal of Diabetes* 9 (7): 99. <https://doi.org/10.4239/WJD.V9.I7.99>.
- Patel, Gayatri C. Patel Madhabhai M. n.d. “Developing a Modified Pulsincap System.” Accessed September 8, 2019. <http://www.pharmtech.com/developing-modified-pulsincap-system>.
- Pilorz, Violetta, Charlotte Helfrich-Förster, and Henrik Oster. 2018. “The Role of the Circadian Clock System in Physiology.” *Pflugers Archiv European Journal of Physiology* 470 (2): 227–39. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-2103-y>.
- Rane, Ashish Babulal, Surendra Ganeshlal Gattani, Vinayak Dinkar Kadam, and Avinash Ramrao Tekade. 2009. “Formulation and Evaluation of Press Coated Tablets for Pulsatile Drug Delivery Using Hydrophilic and Hydrophobic Polymers.” *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 57 (11): 1213–17. <https://doi.org/10.1248/cpb.57.1213>.
- Richards, Jacob, and Michelle L Gumz. 2012. “Advances in Understanding the Peripheral Circadian Clocks.” *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 26 (9): 3602–13. <https://doi.org/10.1096/fj.12-203554>.



- Sajan, J., T. A. Cinu, A. J. Chacko, J. Litty, and T. Jaseeda. 2009. "Chronotherapeutics and Chronotherapeutic Drug Delivery Systems." *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 8 (5): 467–75. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v8i5.48091>.
- Seiron, Peter, Anna Wiberg, Enida Kuric, Lars Krogvold, Frode L Jahnsen, Knut Dahl Jørgensen, Oskar Skog, and Olle Korsgren. 2019. "Characterisation of the Endocrine Pancreas in Type 1 Diabetes: Islet Size Is Maintained but Islet Number Is Markedly Reduced." *The Journal of Pathology: Clinical Research*, September, cjp2.140. <https://doi.org/10.1002/cjp2.140>.
- Singh, Rupali, Pramod K. Sharma, and Rishabha Malviya. 2012. "Circadian Cycle and Chronotherapeutics: Recent Trend for the Treatment of Various Biological Disorders." *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* 6 (1): 80–91. <https://doi.org/10.2174/187221112799219107>.
- Singh, Rupali, Pramod Kumar Sharma, and Rishabha Malviya. 2010a. "Review on Chronotherapeutics - A New Remedy in the Treatment of Various Diseases." *Europena J. of Biol. Sci.* 2 (3): 67–76.
- . 2010b. "Review on Chronotherapeutics - A New Remedy in the Treatment of Various Diseases" 2 (3): 67–76.
- Singh, Sagar, and Shashi Pratap Singh. 2017. "Chronopharmacology : Recent Advancements in the Treatment of Diabetes Mellitus through Chronotherapy," no. January.
- Smolensky, By Michael H. 2001. "Circadian Rhythms in Medicine" 6 (6).
- Smolensky, M H, A Reinberg, and G Labrecque. 1995. "Twenty-Four Hour Pattern in Symptom Intensity of Viral and Allergic Rhinitis: Treatment Implications." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 95 (5 Pt 2): 1084–96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7751526>.
- Smolensky, Michael H., Bjoern Lemmer, and Alain E. Reinberg. 2007. "Chronobiology and Chronotherapy of Allergic Rhinitis and Bronchial Asthma." *Advanced Drug Delivery Reviews* 59 (9–10): 852–82. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.08.016>.
- Smolensky, Michael H., and Nicholas A. Peppas. 2007. "Chronobiology, Drug Delivery, and Chronotherapeutics." *Advanced Drug Delivery Reviews* 59 (9–10): 828–51.

<https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.07.001>.

Smolensky, Michael H., Ronald A. Siegel, Erhard Haus, Ramon Hermida, and Francesco Portaluppi. 2012. "Biological Rhythms, Drug Delivery, and Chronotherapeutics." In *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*, 359–443. Boston, MA: Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0881-9\\_13](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0881-9_13).

Sreenivasa Rao, N., M. V. Srikanth, K. Latha, S. A. Sunil, M. U. Uhumwangho, and K. V. Ramana Murthy. 2011. "Chronotherapeutic Drug Delivery Systems - An Approach to Circadian Rhythms Diseases." *Current Drug Delivery* 8 (6): 622–33. <https://doi.org/10.2174/156720111797635559>.

Sukumaran, Siddharth, Richard R. Almon, Debra C. DuBois, and William J. Jusko. 2010. "Circadian Rhythms in Gene Expression: Relationship to Physiology, Disease, Drug Disposition and Drug Action." *Advanced Drug Delivery Reviews* 62 (9–10): 904–17. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.05.009>.

Takeda, Norihiko, and Koji Maemura. 2010. "Cardiovascular Disease, Chronopharmacotherapy, and the Molecular Clock." *Advanced Drug Delivery Reviews* 62 (9–10): 956–66. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.04.011>.

Tayal, Shivam. 2011. "Chronotherapeutic And Time Controlled Drug Delivery Systems." *Current Research in Pharmaceutical Sciences*. Vol. 01. <http://oaji.net/articles/2017/5165-1500879702.pdf>.

Touitou, Yvan, Olivier Coste, Garance Dispersyn, and Laure Pain. 2010. "Disruption of the Circadian System by Environmental Factors: Effects of Hypoxia, Magnetic Fields and General Anesthetics Agents." *Advanced Drug Delivery Reviews* 62 (9–10): 928–45. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.06.005>.

Veldhuis, J. D. 2008. "Pulsatile Hormone Secretion: Mechanisms, Significance and Evaluation." In *Ultradian Rhythms from Molecules to Mind*, 229–48. Dordrecht: Springer Netherlands. [https://doi.org/10.1007/978-1-4020-8352-5\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4020-8352-5_10).

Verma, Yash P. 2017. "CANCER CHRONOTHERAPY : THE RIGHT TIME TO HIT !," no. January 2015.

Vitaterna, M H, J S Takahashi, and F W Turek. 2001. "Overview of Circadian Rhythms."

*Alcohol Research & Health : The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* 25 (2): 85–93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11584554>.

Wankhade, S A, A M Rathi, S B Sapkal, and M W Babhulkar. 2018. “Chronotherapeutic : A New Technology in Novel Drug Delivery Systems Chronotherapeutic : A New Technology in Novel Drug Delivery Systems .,” no. August.

Yoo, S.-H., S. Yamazaki, P. L. Lowrey, K. Shimomura, C. H. Ko, E. D. Buhr, S. M. Siepk, et al. 2004. “PERIOD2::LUCIFERASE Real-Time Reporting of Circadian Dynamics Reveals Persistent Circadian Oscillations in Mouse Peripheral Tissues.” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101 (15): 5339–46. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308709101>.

## EKLER

### Ek 1 Özgeçmi

<b>Adı</b>	Ahmet	<b>Soyadı</b>	Kunter
<b>Do um Yeri</b>	stanbul	<b>Do um Tarihi</b>	01/03/89
<b>Uyru u</b>	KKTC	<b>Tel</b>	05338877666
<b>E-mail</b>	ahmetkunter1@gmail.com		

E itim Düzeyi	Mezun Oldu u Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Yakın Do u Üniversitesi	2014
Lise	Do u Akdeniz Koleji	2006

### Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl – Yıl)
Serbest Eczacı	Kunter Güven Eczanesi	(2014-)
Yönetici	Kunter Güven Hastanesi	(2014-)

Yabancı Dilleri	Okudu unu Anlama	Konu ma	Yazma
ngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Word, Excel, Powerpoint	yi

**Chronotherapy; Medication Timing and Community Pharmacists**

Ahmet Kunter<sup>1\*</sup> & Nurettin Abacıoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Near East University, Near  
East Boulevard ZIP: 99138 Nicosia, North Cyprus via Mersin 10 – Turkey

\*Corresponding Author Phone No.: +905338877666 E-mail address:

ahmetkunter1@gmail.com

**ABSTRACT**

**PURPOSE:** Many physiological functions and disease exacerbation periods have rhythmicity. Also pharmacokinetics and pharmacodynamics of medicines can differ according to time of administration. Therefore, medication timing has great importance. The aim of this study is to investigate the community pharmacist's awareness, attitudes and usage of chronotherapy principles in their daily practice.

**METHODS:** In our study we used modified questionnaire was based on the survey used by Gagandeep Kaur for the last year pharmacy students at 2016. Redesigned survey consists of 27 items which explore the respondents' demographics, knowledge, attitudes and future thoughts about chronotherapy. Out of 64 participants, 9 were excluded due to some missing data. A cross sectional survey was carried out with community pharmacists (n = 55) in Northern Cyprus.

**RESULTS:** It was determined that the total awareness score was higher in the 26-30 age group and those with a MPharm. degree. The future direction scores tend to increase as the total attitude scores increase. It is observed that there is a moderate positive correlation between total attitude scores and future direction scores. Cronbach Alpha calculated to understand the reliability of all three scale scores was found to be 0.632.

**CONCLUSION:** The knowledge, awareness and attitude of the pharmacists about chronotherapeutic drug applications were evaluated. It was concluded that the knowledge and awareness of the pharmacists were sufficient but open to development

at some of their points. Also most of the participants are willing to dedicate time for increasing their knowledge about chronotherapy and recommend that chronotherapy principles should be taught at pharmacy faculties.

**Keywords:** Chronotherapy, community pharmacists, circadian rhythm, medication timing

### Introduction

Many physiological functions show rhythmic changes by time. Rhythmic changes that takes place approximately every 24 hours are called circadian rhythms. The main synchronizers of circadian rhythm are bilateral suprachiasmatic nucleus (SCN) which is located at the anterior part of hypothalamus<sup>1</sup>. SCN receives light signals from retina via optic nerve and synchronizes the circadian rhythms with day and night cycles<sup>2</sup>. After receiving light signals, SCN organize its neuronal cellular clocks, then these clocks transmit signals in several ways to organize peripheral clocks widely spread throughout the body<sup>3</sup>. By regulating biochemical and physiological functions of the body, circadian rhythms help body to anticipate and adapt to environmental changes<sup>4</sup>. The data shown on figure 1 demonstrate human circadian time structure by peak times of functions during the 24-h period<sup>5</sup>. While organizing physiological functions according to light and environmental changes, these rhythms also have effects on many pathophysiological conditions<sup>6</sup>. Many diseases show day and night variations at their symptoms and they should be treated accordingly<sup>7</sup>. Also many aspects of pharmacology and toxicology closely related to circadian rhythms and should be considered before starting pharmaceutical therapy<sup>8</sup>. One of the major goals of any pharmaceutical treatment is to increase the life quality of patients. Increasing life quality can be achieved by preventing or suppressing the disease symptoms even before they were occurred. Exacerbation period of illnesses needs special attention of healthcare providers. If symptoms of a disease display circadian variation, drugs



administration should also vary over time. Following the chronotherapy principles can improve management of the disease symptoms and prevent excessive use of medications.

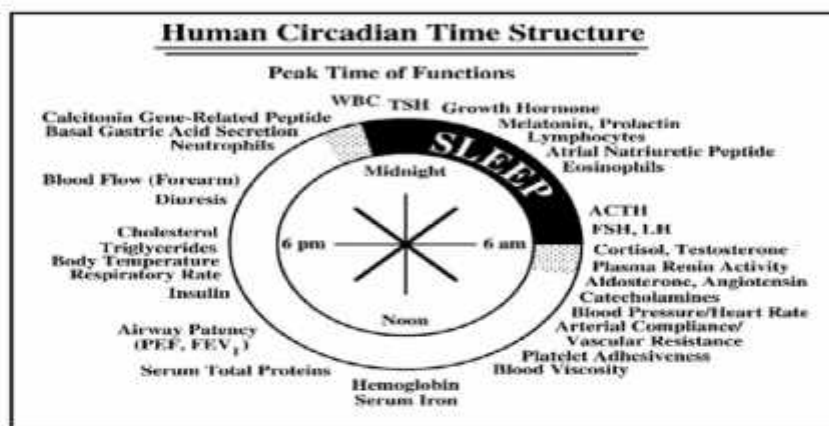


Fig. 1: Human circadian time structure <sup>5</sup>

Chronotherapy studies do cover many illness pathophysiology rhythms. Nowadays symptoms exacerbation period can be forecasted for many diseases and can be treated accordingly.

For example, asthma which is characterized by air way inflammation and temporary airway obstruction, has worsened symptoms in the early morning hours <sup>9</sup>. For instance, cortisol levels were most astounding at the time of awakening and were the least amidst of the night, also histamine, which causes bronchoconstriction was at its highest level around 4:00 am <sup>10</sup>.

Also main complaints of the patients, who are suffering from allergic rhinitis, are sneezing, runny nose are exacerbated in the morning upon awakening <sup>11</sup>.

Time-dependent variations in the coagulation system studies showed that blood viscosity, as well as platelet aggregation and adhesiveness, increase in the morning <sup>12</sup>.

It could be the reason that chest pain, acute myocardial infraction, congestive heart failure and sudden cardiac deaths from heart attacks and embolism show tendency to occur at morning hours then rest of the day <sup>13,14</sup>.

Complaints of the patients, who are suffering from peptic ulcer, tend to increase at night time and the situation complies with increased acid secretion at night <sup>15</sup>. If symptoms of a disease show circadian variation, the drug release should be modified to reach the location aimed at desired amount.

Also pharmacodynamics and medicine kinetics show rhythmic circadian variations <sup>16</sup>. The time to reach a wanted plasma concentration of an orally administered medicine, which is the most common way of administering medicines, depends on factors like physiochemical properties of medicine, gastric pH, gastric emptying time and gastrointestinal blood flow <sup>4</sup>. Many medicines which are absorbed and pass to circulation, firstly, attach to plasma proteins <sup>6</sup>. Distribution of absorbed medicines is related with the amount of plasma proteins ready for attachment in the circulation which shows differences according to circadian rhythms <sup>16</sup>. Circadian rhythms not only affect the distribution of medicine but also affect the activity of liver enzymes and hepatic blood flow <sup>17</sup>. Also, glomerular filtration, renal blood flow, urine pH and tubular absorption are circadian related elimination factors, which increase elimination rate

during active day hours <sup>18</sup>. As mentioned above, the absorption, distribution, metabolism and elimination show rhythmic differences in a day <sup>19</sup>. By controlling the lag time of drug, delivery can be adjusted for specific needs <sup>20</sup>. Controlled release formulations, which can be classified as rate-controlled release, delayed-release and pulsed-release formulations are chronotherapeutic drug delivery forms currently in use <sup>21,14</sup>. These systems are mainly designed to deliver the amount of medicine needed to aimed location at desired time <sup>22</sup>.

Pharmacists are the last step healthcare providers which can be reach easily. They are also having key roles in providing medicine related information, including counselling about the optimal time for medication administration.

Pharmacists are also responsible guiding the patients about the principles of patient specific chronotherapy, when it is applicable.

Determining the knowledge, awareness and attitude of community pharmacists towards chronotherapy is important for assess the necessity of chronotherapy training among the pharmacists. These trainings are important not only among the community pharmacist but also at the pharmacy education level. Therefore, understanding the current chronotherapy knowledge and awareness will also have contribution to the literature in terms of organizing pharmacy education at universities. Since there is no study about chronotherapy in the Northern Cyprus, the current knowledge and deficiencies of pharmacists are not clear. With this study we did evaluate the usage and

knowledge of chronotherapy at practice among community pharmacists of Northern Cyprus.

## **Methods**

### **Study Setting**

This study was conducted between August and October in 2019 with 267 pharmacists operating in Northern Cyprus at the time. Sample size needed is calculated by Raosoft software. According to the software, out of 267 community pharmacists the amount of 55 was required to be interviewed. This study also has got the approval and support of the Turkish Cypriot Pharmacists Association.

### **Data Collection**

The survey used for this study is based on Gagandeep Kaur's survey which was used as of 2016 in Sydney Australia for the last academic year of the pharmacy students and then has been modified for the community pharmacists operating in North Cyprus<sup>23</sup>. The prepared survey has been modified to contain 4 sections, namely demographic information, awareness, attitudes and future direction sections described as given here below. In the first section, the pharmacists are asked to give demographic information in terms of which are gender, age, years of practice of the profession and degree of education. The second section consists of 12 questions which measure or investigate the level of community pharmacists' chronotherapy knowledge and their use in the

professional practice. The community pharmacists are asked to answer the questions as agree or disagree. Third section includes the attitude section consisting of 11 questions. These questions were organized to analyse the attitudes of community pharmacists towards chronotheapy. The community pharmacists are asked to choose one option from the answers given as totally agree, agree normal, disagree, and totally disagree. And the final section is developed to learn about the future aims of community pharmacists concerning chronotheapy. This section consists of 4 questions through which the community pharmacists were asked to choose one option from the answers given as totally agree, agree normal, disagree, and totally disagree.

#### **Data Analysis**

The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 20.0 software was used for the statistical analysis of the study. Also, all the analysis results are given in tabular form. Raosoft software (Raosoft Inc., Seattle, USA) was used to calculate the sample size required for the study. With 10% margin of error and %90 confidence interval. For the demographic section, descriptive statistics were used for the study on the community pharmacists. Also, the mean scores of the awareness and attitude sections were compared with the participants' demographic information by using Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis test. Spearman's rank-order correlation was used to determine the relationship among awareness, attitudes and future direction. Statistical significance for the study is calculated as  $p \leq 0.05$ .

**Results****Demographics**

According to our statistics, the amount of 69.1% (n=38) of the total participants, were female, while 30.9% (n=17) of the total, were male. There were 24 participants, who were over 30 years of age and constituting 43.6% of all the participants. Among the participants, 54.5% of them had 5 years or less experience while 10.9 % (n=6) of the participants had 20 or more years of experience. The pharmacists, who had bachelor degree, constituting 47.3% (n=26) were more than the ones who had master's degree that constitute 43.6% (n=24) of all the participants. The demographic information of participants is given in Table 1.

Table 1: Demographic information of the participants

	(n = 55)	Percentage
<b>Gender:</b>		
Male	17	30.9
Female	38	69.1
<b>Age:</b>		
21-25	12	21.8
26-30	19	34.5
31 and over	24	43.6
<b>Years of experience :</b>		
1-5	30	54.5
6-10	7	12.7
11-15	5	9.1
16-20	7	12.7
21 and above	6	10.9
<b>Education:</b>		
Pharmacist degree	26	47.3
MPharm	24	43.6
PhD	5	9.1

### Awareness

In our study, the propositions that the participants answered with the least hesitation in the awareness propositions group were the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup>, 4<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> proposals, and the 5<sup>th</sup>, 6<sup>th</sup> and 9<sup>th</sup> propositions were the ones that the participants responded with the most hesitation. For example, when the awareness characteristics of pharmacists about

Table 1: Demographic information of the participants

	(n = 55)	Percentage
<b>Gender:</b>		
Male	17	30.9
Female	38	69.1
<b>Age:</b>		
21-25	12	21.8
26-30	19	34.5
31 and over	24	43.6
<b>Years of experience :</b>		
1-5	30	54.5
6-10	7	12.7
11-15	5	9.1
16-20	7	12.7
21 and above	6	10.9
<b>Education:</b>		
Pharmacist degree	26	47.3
MPharm	24	43.6
PhD	5	9.1

### Awareness

In our study, the propositions that the participants answered with the least hesitation in the awareness propositions group were the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup>, 4<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> proposals, and the 5<sup>th</sup>, 6<sup>th</sup> and 9<sup>th</sup> propositions were the ones that the participants responded with the most hesitation. For example, when the awareness characteristics of pharmacists about



chronotherapeutic drug use in our study is evaluated, the rate of those who say "I agree with the proposition that Circadian rhythms affect the functioning of human physiology" was 98.2%. However, the rate of those who say that I agree with the proposition that "I agree with the statement that many physiological processes of many living things are about 24-hour repetitive cycles and these cycles are defined as circadian rhythms" was 94.5%. In order to understand the level of knowledge related to medical and pharmacokinetics' rhythm interaction, the rate of those who said they agree with the proposition "the circadian rhythms may affect drug absorption depending upon the pharmacokinetics" was 92.7%, but the rate of those who said that they agree with the contrary proposition "the cholesterol biosynthesis rate increases to its highest level, within 24-hour period of time", was 36.4%. The ratio of those who say that they agree with the proposition of "long half-life statins can be taken at any hour of the day", in order to understand the level of awareness whether the intake of different drug groups varies with the circadian rhythm, was 36.4%, and the NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) are frequently used in cases of rheumatoid arthritis. The ratio of those who said that they agree with the proposition of "the most appropriate time to take these drugs is the evening hours" was 41.8%. The participant pharmacists responded to the various case questions designed to understand the effects of circadian rhythms in various cases, at the following proportions. Evaluation of the awareness features of the participants about chronotherapy is given in Table 2.

Table 2: Evaluation of the awareness features of the participants about chronotherapy

Awareness	Agree N(%)	Disagree N(%)
• Circadian rhythms affect human physiological processes	54 (98.2%)	1 (1.8%)
• Disease conditions cannot be initiated by the disruptions of the circadian rhythms of the human body. *	2 (3.6%)	53 (96.4%)
• Circadian rhythms are cycles in the physiological processes of many species, with a period (cycle duration) of roughly 24 hours	52 (94.5%)	3 (5.5%)
• With respect to pharmacokinetics of drugs, circadian rhythms can influence drug absorption	51 (92.7%)	4 (7.3%)
• In a 24-h time period, the rate of cholesterol biosynthesis follows a pattern of peaking in the morning.*	20 (36.4%)	35 (63.6%)
• Statins with longer half-life can be taken at any time of the day	20 (36.4%)	35 (63.6%)
• In a day, gastrointestinal motility tend to decrease at night.	46 (83.6%)	9 (16.4%)
• Asthma symptoms are most likely to worsen at night time.	45 (81.8%)	10 (18.2%)
• NSAIDs (Non-steroidal anti-inflammatory drugs) are often administered for pain conditions such as rheumatoid arthritis. The most appropriate time of the day to take this medication is Evening	23 (41.8%)	32 (58.2%)
• AJ is a 25-year-old man who is diagnosed with peptic ulcers. His doctor advised him to take Omeprazole 40mg daily. Omeprazole is more effective in raising gastric pH when administered in the morning.	54 (98.2%)	1 (1.8%)
• Perindopril is an angiotensin converting enzyme inhibitor used commonly for the treatment of hypertension. The best time for a non-dipper (blood pressure does not decrease during sleep) patient to take a once daily dose is evening.	45 (81.8%)	10 (18.2%)
• Prednisone is a corticosteroid used in wide range of conditions for its anti-inflammatory and immunosuppressant effects such as asthma attacks. The most appropriate time to administer the drug in a non-emergency situation is evening.	42 (76.4%)	13 (23.6%)

\*contrary proposition

### Attitudes

In our study general attitude characteristics of the pharmacists regarding the use of chrono-therapeutic drugs were evaluated, the ratio of those who participated in the

proposition "Chronotherapy can increase the effectiveness of a medication" was found to be 72.8% in total. The ratio of those who agree with the proposition "Chronotherapy can decrease the incidence of adverse effects" was found to be 61.8% in total. The proportion of those who agree with the proposition that "at the beginning of treatment, physicians should inform their patients about the 'circadian-time windows' related to drugs, whenever possible" was found to be 85.5% in total. The proportion of those who participated in the proposition, "wherever applicable, the use of the drug with the patient's own circadian time window, may increase the patient's compliance with the treatment", was found to be 81.8%, in total. The proportion of those who agree with the proposition that "if applicable, using the drug with its own circadian time window can provide better cost effectiveness" was found to be 67.3% in total. The ratio of the participants who agree with the proposition that "chronotherapy counselling patients in the use of drugs will increase the number of patients returning to the pharmacy" was 72.7% in total. The ratio of those who agree with the proposition "Chronotherapeutic information should be included in drug leaflets" was determined to be 63.6%, in total. While the suggestion that the participants mostly participated was "at the beginning of the treatment, physicians should inform their patients about the 'circadian-time windows' related to drugs" as much as possible, the suggestion that they participated the least was "chronotherapy can reduce the frequency of adverse effects".

In the current study sample, Cronbach Alpha that has been calculated to understand the reliability of the attitude score was found to be 0.632.

chronotherapy, to understand the deficiencies and to eliminate these deficiencies, if any, through in-service trainings<sup>24</sup>. Thanks to chronotherapy, the negative effects of drugs and the increase of their effectiveness can be procured. In our study, questions 1 and 10 are the ones with the highest awareness. In addition, in another study evaluating the opinions and experiences about the application of chronotherapy principles in practice, it was shown that the awareness about chronotherapy current therapeutic evidence is at low level<sup>25</sup>. Although we assume that the reason for this situation may be that the education of pharmacists varies according to the countries, we believe that the training of chronotherapy should be brought to certain standardization in pharmacy faculties all over the world and should be given to the pharmacist before graduation. Similar to our study, in Sucu's study, most of the pharmacists have agreed with the statements about patient counselling and with the desire to apply chronotherapy in practice<sup>26</sup>. The duty of providing consultancy to patients on pharmaceuticals has a large place in pharmaceutical practices. With the right drug consultancy provided by pharmacists, rational drug use will be promoted. This ultimately means getting away from unnecessary drug use and attaining a financially more sustainable healthcare service.

### **Conclusion**

As a result of our study, the knowledge, awareness and attitude of the pharmacists about chronotherapeutic drug applications were sufficient but open to development at

some of their points. Pharmacy is a profession that requires constant regeneration and keeping the information updated. In addition, the chronotherapeutic information obtained with each new study draws more attention to this issue in the health educational system, which pharmacists cannot be considered to isolate themselves from these developments. According to our results most of the pharmacists are willing to dedicate time to learn more about chronotherapy. Also 83.7 percent of participants agreed that chronotherapy principles should be taught in pharmacy education. With this high percentage result, pharmacy faculties should consider opening new subjects like chronotherapy at their education program and provide in-service training courses for the pharmacists.

## REFERENCES

1. Vitaterna MH, Takahashi JS, Turek FW. Overview of circadian rhythms. *Alcohol Res Health*. 2001;25(2):85-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11584554>
2. Herzel H, Kramer A, Bernard S, Gonze D, Branka C. Synchronization-Induced Rhythmicity of Circadian Oscillators in the Suprachiasmatic Nucleus. 2007;3(4). doi:10.1371/journal.pcbi.0030068
3. Merrow M. The Circadian Clock and Human Health. Published online 2016. doi:10.1016/j.cub.2016.04.011
4. Sukumaran S, Almon RR, DuBois DC, Jusko WJ. Circadian rhythms in gene expression: Relationship to physiology, disease, drug disposition and drug action. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010;62(9-10):904-917. doi:10.1016/j.addr.2010.05.009
5. Adeel M, Begum S, Gouse S, Kumar S. *Formulation and Evaluation of Misoprostal by Chronotherapeutic Drug Delivery System.*; 2016. Accessed June 30, 2019. [www.symbiosisonline.org](http://www.symbiosisonline.org)[www.symbiosisonlinepublishing.com](http://www.symbiosisonlinepublishing.com)
6. Ohdo S. Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010;62(9-10):859-875. doi:10.1016/j.addr.2010.01.006
7. Lemmer B. Chronobiology, drug-delivery, and chronotherapeutics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007;59(9-10):825-827. doi:10.1016/j.addr.2007.08.001
8. Dallmann R, Brown SA, Gachon F. Chronopharmacology: New Insights and Therapeutic Implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. Published online 2014. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011613-135923
9. Burioka N, Fukuoka Y, Koyanagi S, et al. Asthma: Chronopharmacotherapy and the molecular clock. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010;62(9-10):946-955. doi:10.1016/j.addr.2010.03.012
10. Saján J, Cinu TA, Chacko AJ, Litty J, Jaseeda T. *Chronotherapeutics and Chronotherapeutic Drug Delivery Systems*. Vol 8.; 2009. Accessed March 2, 2019. <http://www.tjpr.org>
11. Smolensky MH, Reinberg A, Labrecque G. Twenty-four hour pattern in symptom intensity of viral and allergic rhinitis: treatment implications. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95(5 Pt 2):1084-1096. Accessed January 31, 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7751526>
12. Gallerani M, Cocurullo A, Ricci L, et al. Circadian Variation in the Occurrence of Fatal Pulmonary Embolism Differences Depending on Sex and Age. *Jpn Heart J*. 1994;35(6). doi:10.1536/ihj.35.765

13. Baraldo M. The influence of circadian rhythms on the kinetics of drugs in humans. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. Published online 2008. doi:10.1517/17425255.4.2.175
14. Kaur, M. Bala R. Chronotherapy: A Review. *Int J Pharm Sci Res*. 2013;4(1):90-102.
15. Singh R, Sharma PK, Malviya R. Review on Chronotherapeutics - A New Remedy in the Treatment of Various Diseases. 2010;2(3):67-76.
16. Erkekoglu P, Baydar T. Chronopharmacodynamics of drugs in toxicological aspects: A short review for clinical pharmacists and pharmacy practitioners. *J Res Pharm Pract*. 2012;1(2):41-47. doi:10.4103/2279-042X.108369
17. Ferrell JM, Chiang JYL. Circadian rhythms in liver metabolism and disease. *Acta Pharm Sin B*. 2015;5(2). doi:10.1016/j.apsb.2015.01.003
18. Cambar J, Cal JC, Tranchot J. Renal Excretion: Rhythms in Physiology and Pathology. In: *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Springer Berlin Heidelberg; 1992:470-482. doi:10.1007/978-3-642-78734-8\_34
19. Bruguerolle B. Clinical Pharmacokinetics 35: 83-94, Aug 1998. 1998;35(2):83-94.
20. Bhatia S, Kumar B, Mittal S. *Oral Chronotherapeutics: Future of Drug Delivery Systems*; 2014. Accessed July 10, 2019. [https://www.ijss-sn.com/uploads/2/0/1/5/20153321/ijss\\_july-10.pdf](https://www.ijss-sn.com/uploads/2/0/1/5/20153321/ijss_july-10.pdf)
21. Wankhade SA, Rathi AM, Sapkal SB, Babbhalkar MW. Chronotherapeutic : a new technology in novel drug delivery systems Chronotherapeutic : a new technology in novel drug delivery systems . 2018;(August).
22. Lin S-Y, Kawashima Y. Current status and approaches to developing press-coated chronodelivery drug systems. *J Control Release*. 2012;157(3):331-353. doi:10.1016/j.jconrel.2011.09.065
23. Kaur G, Phillips CL, Wong K, Saini B. Awareness and attitudes of final-year pharmacy students towards chronotherapy: a needs analysis. *Sleep Biol Rhythms*. 2016;14(4):329-338. doi:10.1007/s41105-016-0062-x
24. Smolensky MH, Siegel RA, Haus E, Hermida R, Portaluppi F. Biological Rhythms, Drug Delivery, and Chronotherapeutics. In: *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*. Springer US; 2012:359-443. doi:10.1007/978-1-4614-0881-9\_13
25. Kaur G, Gan YL, Phillips CL, Wong K, Saini B. Chronotherapy in practice: the perspective of the community pharmacist. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(1):171-182. doi:10.1007/s11096-015-0228-7
26. Sucu LGE, Prof MAN. Türkiye Muğla İlindeki Serbest Eczacıların Kronoterapi Hakkındaki Farkındalığının ve Tutumunun Ölçülmesi. Published online 2018.