



Körlüğün Biyolojik Ritimler Üzerine Etkisi ve Sirkadiyen Ritim Bozukluğunun Sonuçları

The Effect of Blindness on Biological Rhythms and the Consequences of Circadian Rhythm Disorder

© Yavuz Selim Atan*, © Merve Subaşı**, © Pınar Güzel Özdemir*, © Muhammed Batur**

*Van Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Van, Türkiye

**Van Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Van, Türkiye

Öz

Uyku uyanıklık siklusu, dikkat, vücut ısısı, bazı hormonların salınımı gibi çeşitli fizyolojik sistemler ve davranışlar sirkadiyen sistem adı verilen 24 saatlik bir döngüyle yönetilmektedir. Sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde birçok dış uyarıcı olmakla birlikte en güçlü çevresel uyarıcı ışık-karanlık siklusudur. Körlüğü olan bireylerde ışık uyarısının alınamamasına bağlı olarak sirkadiyen sistemde bozulmalar meydana gelir. Bu sirkadiyen desenkronizasyona bağlı meydana gelen 24 saat olmayan uyku uyanıklık bozukluğunda uyku-uyanıklık bozukluklarına ek olarak duygudurum bozuklukları, sirkadiyen hormon düzeninin bozulmasına bağlı iştah ve sindirim problemleri meydana gelir. Klinik pratikte yeterince tanınmaması nedeniyle tanı alması sıklıkla geciken bu bozuklukta kişiler, sosyal ve akademik yaşamlarında çeşitli düzeylerde aksamalarla mücadele etmek zorunda kalır. Körlüğü olan çoğu birey sirkadiyen bozulmanın kendilerini körlükten daha çok etkilediğini bildirmiştir. Yirmi dört saat olmayan uyku uyanıklık bozukluğunun tedavisinde davranışçı yöntemlere ek olarak başlıca melatonin ve melatonin agonisti tasimelton kullanılmaktadır. Kör bireylerde uyku düzeni, melatonin ve analoglarının kullanımı veya rezidüel görme varsa fototerapi ile daha normal hale getirilebildiğinden, bozuklukların tanınması aynı zamanda tedavi ile de ilgilidir. Bu nedenle oftalmologlar tarafından akılda tutulması gereken önemli bir konu da körlük yakınması ile başvuran bireylerde uyku sorunlarının da araştırılması ve buna yönelik tedavinin planlanmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Biyolojik ritimler, sirkadiyen ritim, körlük, ışık, melatonin

Abstract

Various physiological systems and behaviors such as the sleep-wake cycle, vigilance, body temperature, and the secretion of certain hormones are governed by a 24-hour cycle called the circadian system. While there are many external stimuli involved the regulation of circadian rhythm, the most powerful environmental stimulus is the daily light-dark cycle. Blind individuals with no light perception develop circadian desynchrony. This leads to non-24-hour sleep-wake rhythm disorder, which is associated with sleep-wake disorders, as well as mood disorders and loss of appetite and gastrointestinal disturbances due to disrupted circadian hormone regulation. As the diagnosis is often delayed because of under-recognition in clinical practice, patients must cope with varying degrees of social and academic dysfunction. Most blind individuals report that non-24-hour sleep-wake rhythm disorder affects them more than blindness. In the treatment of totally blind patients suffering from non-24-hour sleep-wake rhythm disorder, the first-line management is behavioral approaches. Drug therapy includes melatonin and the melatonin agonist tasimelton. Diagnosing blind individuals' sleep disorders is also relevant to treatment because they can be improved with the use of melatonin and its analogues or by phototherapy if they have residual vision. Therefore, assessing sleep problems and planning treatment accordingly for individuals presenting with blindness is an important issue for ophthalmologists to keep in mind.

Keywords: Biological rhythms, circadian rhythm, blindness, light, melatonin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Yavuz Selim Atan, Van Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Van, Türkiye
E-posta: yavuzselimatan@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-0995-5287

Geliş Tarihi/Received: 17.07.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.12.2022

Cite this article as: Atan YS, Subaşı M, Güzel Özdemir P, Batur M. The Effect of Blindness on Biological Rhythms and the Consequences of Circadian Rhythm Disorder. Turk J Ophthalmol 2023;53:111-119

©Telif Hakkı 2023 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Tüm canlılar hücresel düzeyden fizyolojik ve sosyal davranışsal düzeye kadar çeşitli düzeylerde bulunan, farklı sıklık ve periyotlarda meydana gelen çok sayıda biyolojik ritme sahiptir.¹ İnsanda, saniyelik salınımlar gösteren elektroensefalogram dalgaları, 24 saatlik uyku-uyanıklık ritmi, idrarda 17-ketosteroid atılımını gösteren haftalık ritimler, aylık, yıllık ve hatta kimi güneş lekelerinin yaklaşık on yılda bir açığa çıktığını gösteren ritimler gibi zamanın neredeyse bütün bölümlerini kapsayacak biyolojik ritim frekansları tanımlanmıştır.² Bu biyolojik ritimler içinde belki de en çok incelenen 24 saatlik süreyi ifade eden sirkadiyen ritimler olmuştur. İnsan fizyolojisi ve davranışları 24 saatlik bir sirkadiyen ritim tarafından yönetilmektedir. Uyku uyanıklık döngüsü, dikkat, davranış kalıpları ve hormon sekresyonu sirkadiyen döngüyle düzenlenen biyolojik sistemlere yalnızca birkaç örnektir. Bu ritim internal bir ritim düzenleyici olan anterior hipotalamustaki suprakiazmatik nükleus tarafından spontan olarak ayarlanır.³ İnsanların çoğunda bu sirkadiyen ritim 24 saatten biraz daha uzun olup çevresel zaman belirteçleri tarafından günlük olarak solar ritim olan 24 saate ayarlanır. Senkronizasyonu sağlayan çevresel belirteçlerden en önemlisi ise ışıktır. Sirkadiyen ritmin 24 saate göre ayarlanması için günlük olarak retinal ışık maruziyetine ihtiyaç vardır.⁴ Jetlag ya da vardiyalı çalışma düzenine sahip kişiler dışında görme yetisinin sağlam olduğu kişilerde bu günlük senkronizasyonu problemsiz bir şekilde yürütülmektedir. Bununla birlikte bilateral görme kaybı ya da körlüğü olan kişiler, suprakiazmatik nükleusa ışık girdisinin olmaması nedeniyle günlük olarak desenkronizasyona uğrarlar.⁵

Bu derlemede güncel literatür ışığında körlüğü olan bireylerde ışık girdisi olmaması nedeniyle sirkadiyen ritimde meydana gelen değişiklikleri, bunların fiziksel ve ruhsal sonuçlarını ve tedavi yaklaşımlarını incelemeyi amaçladık. Fiziopatolojiyi daha iyi anlayabilmek adına öncelikle ışık, melatonin ve sirkadiyen ritim ilişkisini inceleyeceğiz.

Işık, Melatonin ve Sirkadiyen Ritim

Sirkadiyen ritim, organizmanın yaklaşık bir gün içindeki biyolojik, fizyolojik ve davranışsal değişimlerini ifade eder. Bu anlamda uyku uyanıklık döngüsü, insan vücudunda en temel ve belirleyici sirkadiyen ritimdir.⁶ Memelilerde sirkadiyen sistem içerisinde retina, retinohipotalamik yol, pineal bez ve suprakiazmatik nükleus yer alsa da sirkadiyen ritmi esas düzenleyen yapı anterior hipotalamusta bulunan suprakiazmatik nükleustur.³ Bu bölgenin temel amacı, organizmanın fizyolojik işleyişinin ve içsel dengesinin dış çevre ile uyum halinde çalışması ve farklı koşullarda da uyumun sürdürülerek ritmik fonksiyonların düzenli şekilde yürütülmesidir. Suprakiazmatik nükleus sirkadiyen ritim ve diurnal ritmi ayarlamak için birçok dış uyaran (zeitgeber) tarafından uyarılır. Işık, bu dış uyaranlar içindeki en önemli ritim düzenleyicidir.⁷ Dış ortamdaki aydınlık ve karanlık siklusu sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde oldukça önemli bir etkidir. Işık, melanopsin içeren fotosensitif retinal ganglion hücreleri tarafından algılanır ve retinohipotalamik yol aracılığı ile suprakiazmatik nükleusa aktarılır. Işık uyarısı,

karmaşık nöral ağlar ile superior servikal ganglion üzerinden pineal beze aktarılır.⁸ Böylece ışığın etkisi ile pineal bir hormon olan melatoninin sentezi baskılanır. Melatonin sentez ve salınımı geceleri karanlıkta uyarılmakta, gündüzleri ise ışığın etkisi ile baskılanmaktadır.⁹ Bu mekanizma üzerinden gece ışığa maruz kalmak plazma melatonin seviyesinde düşüşe sebep olur. Melatonin, suprakiazmatik nükleustaki nöronal ateşlemeyi baskılayarak uykuyu başlatıcı ve sürdürücü etkiye yol açar. Ekzojen melatonin alımı hipnotik etki yaratır.¹⁰ Işığa maruz kalma ve melatonin uygulama saatine göre endojen ritimde fazın gecikmesi ya da erkene kayması sağlanabilir. Akşam saatlerinde melatonin uygulanması fazı erkene kaydırırken, sabah saatlerinde uygulanması fazın gecikmesine neden olur.¹¹ Bunun tam tersi ışığa maruz kalma için de geçerlidir. Akşam saatlerinde yoğun ışığa maruz kalma fazın gecikmesine, sabah erken saatlerde ışığa maruz kalma ise fazın erkene kaymasına neden olur. Uygun saatlerde parlak ışık ve melatonin uygulanması ile sirkadiyen ritim bozukluklarındaki faz değişikliklerinin düzenlenmesi sağlanabilir.¹²

Sirkadiyen fotoresepsiyonu incelemek için yapılan çeşitli araştırmalardan elde edilen ilk veriler, sirkadiyen fotoresepsiyon için gözlerin gerekli olduğunu göstermiştir. Bilateral enükleasyon yoluyla ya da gelişimsel bozuklukların bir sonucu olarak gözleri olmayan bireyler, sirkadiyen ritimlerini 24 saatlik aydınlık-karanlık döngüsüne sürükleyemezler.¹³ Benzer şekilde, gözleri korunan ancak total körlüğü nedeniyle ışığı algılayamayan bireylerin çoğu için de bu durum geçerlidir. Çok az kullanılabilir görme ile bile bir dereceye kadar ışık algısını koruyan yasal olarak kör bireylerin çoğu, normal olan sirkadiyen ritimlere sahiptir.¹³

Körlük ve Körlüğün Sirkadiyen Sistemler Üzerine Etkisi

Körlük Tanım ve Sıklığı

Körlük yasal tanımda; tüm düzeltmelerle birlikte olağan görme gücünün 1/10'ine yani 20/200'lik görme keskinliğine ya da daha azına sahip olmak ya da görme alanının 20 derecelik açıyı aşmaması durumunu tanımlamaktadır. Düzeltilmiş görme keskinliği 20/70 ile 20/200 arasında olan kişiler ise "az gören" olarak tanımlanmaktadır.^{14,15}

Körlüğün prevalansını tam olarak kestirmek oldukça zordur. Dünya Sağlık Örgütü 2000 yılı verileri dünyada yaklaşık 45 milyon görme engelli bireyin olduğunu ortaya çıkarmıştır. Nitekim bu sayının her yıl 1-2 milyon civarında arttığı göz önünde bulundurulup 2020 yılında 75 milyona ulaşacağı tahmin edilmişti.¹⁶ 2010'da yapılan Küresel Hastalık Yükü çalışmasında (Global Burden of Disease Study) 32,4 milyon körlüğü olan birey olduğu tahmin edilmektedir.¹⁷ 2000 yılında Amerika'da 40 yaşından büyük yaklaşık 937.000 kör birey tespit edilmiştir (yaklaşık prevalansı %0,78).¹⁸ Yine 2000 yılında Avrupa'da yaklaşık 120.000 kişide total körlük olduğu tahmin edilmiştir. Türkiye'de ise yapılan en güncel çalışmalardan olan Boğaziçi Üniversitesi Görme Engelliler Teknoloji Laboratuvarı'nın 2011 yılında yaptığı araştırmaya göre ülkemizde yaklaşık 400.000 görme engelli birey bulunmaktadır.¹⁶

Körlüğün Ortaya Çıkış Zamanı ve Altta Yatan Patolojiye Göre Sirkadiyen Ritimle İlişkisi

Körlük ve sirkadiyen ritim ile ilgili en çok merak edilen konulardan biri ortaya çıkış zamanı ve altta yatan nedene göre meydana gelen değişikliklerin sirkadiyen ritmi nasıl etkilediğidir. Bilindiği üzere körlüğü ortaya çıkış zamanına göre konjenital ve edinsel körlük olarak iki gruba ayırabiliriz. Konjenital körlük, çocukluk veya 16 yaşın altında erken ergenlik döneminde ortaya çıkan ve tedavi edilmezse körlüğe veya ileri yaşlarda kalıcı körlük olması muhtemel ciddi görme bozukluğuna neden olan bir grup hastalık ve durumu ifade eder.¹⁹ Edinsel körlük ise daha ileriki yaşlarda çeşitli faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilen körlük durumudur.

Dünya Sağlık Örgütü, çocuklarda körlük ve az görme sınıflandırmasında iki yöntem kullanır. Tanımlayıcı bir sınıflandırma olan ilk yöntem, en çok etkilenen anatomik bölgeyi ifade eder. Bunlar; glob (örn. anoftalmi, mikroftalmi), kornea (örn. korneal skar, keratokonus), lens (örn. katarakt, afaki), uvea (örn. aniridi), retina (örn. retina distrofileri), optik sinir (örn. optik sinir atrofisi), glokom, gözün normal görüldüğü durumlar (örn. kırma kusurları, kortikal körlük, ambliyopi) olarak sınıflandırılmıştır. Etiyolojik bir sınıflandırma olan ikinci yöntem ise, körlüğü altta yatan nedene göre sınıflandırır. Bu yöntem, durumun başlama zamanına göre kategorileri kullanır ki bunlar da; herediter (gebe kalma sırasında, örneğin genetik hastalıklar, kromozomal anormallikler), intrauterin (hamilelik sırasında, örneğin kıyamıkçık veya talidomid nedeniyle), perinatal (örneğin prematüre retinopatisi, doğum yaralanması, yenidoğan konjonktiviti/oftalmi neonatorum), çocukluk dönemi (örneğin; A vitamini eksikliği bozuklukları, kıyamık, travma) ve bilinmeyen (örneğin; konjenital anormallikler) durumlar olarak sınıflandırılmıştır.²⁰ Edinsel körlükler de çocukluk döneminde olduğu gibi anatomik olarak sınıflandırılabilir ve katarakt, glokom, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, diyabetik retinopati gibi nedenlere bağlı olarak gelişebilir.

Oftalmologlar tarafından körlüğü olan bireylerde bozulmuş sirkadiyen ritimlerin tanınması önemlidir, çünkü düzensiz bir uyku döngüsü yaşamın zorluklarını daha da ağırlaştırabilir. Ancak total körlüğü olan bireylerin hepsinde sirkadiyen ritim bozukluğu gelişmez ve kör hastalarda sirkadiyen ritim bozukluğunun tanınması karmaşık olabilir. Bununla birlikte hastanın herhangi bir artık ışık algısı olup olmadığını belirlemek ve hastadan alınan klinik öykü son derece önemlidir. Hastaya olağandışı uyku ve uyanma saatleri, periyodik uykusuzluk ve gündüz uykulu olma hali hakkında sorular sorulmalıdır.²¹

Körlüğün ortaya çıkış zamanı ve hızı ile sirkadiyen ritmin uyku bozukluğu üzerindeki etkisine dair az sayıda da olsa yapılan çalışmalar mevcuttur. Örneğin, bir çalışmada, uyku bozukluğu ile körlük süresi, görme kaybının hızı ve alan defekti tipi arasında ilişki araştırılmış ve anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Doğuştan körlüğü olanlar ile sonradan edinilmiş körlüğü olanlar arasında da anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır.²² Benzer şekilde Leger ve ark.²³ yaptıkları bir çalışmada, kör deneklerde bulunan uyku güçlüklerinin, doğuştan kör olmak veya protez göz sayısı gibi faktörlerle ilişkili olmadığını bulmuşlardır. Ortaya çıkış

zamanından çok altta yatan neden ve anatomik bölge önem arz etmektedir.

Bilindiği üzere, sirkadiyen ritimlerin fotik sürüklenmesi gözden kaynaklanır ve retina ganglion hücrelerinin küçük bir bölümünden suprakiazmatik nükleuse doğrudan bir aksonal yolu içerir. Bu nöral devrenin dikkat çekici özelliği, geleneksel retinal fototransdüksiyondan belirgin bağımsızlığıdır.²⁴ Hayvan çalışmalarında, rod ve konilerden yoksun fareler, etkinliklerini dış aydınlatma döngüsüyle hala senkronize edebilir ve fotik sürüklenme azalmamış bir hassasiyetle devam eder, bu da bir farklı iç retinal (rod ve koni olmayan) fotoreseptör varlığını düşündürür.^{25,26}

Farklı çalışmalarda kör bireylerdeki sirkadiyen ritimlerin normal, anormal ve sürüklenmemiş olabileceği gösterilmiştir. Hepsini görme kaybı yaşayan bu bireylerde neden sirkadiyen ritim sürüklenmeleri farklıdır? Etkileyen faktörlerden biri, bireyin görme kaybı derecesidir. Aslında görme kaybı derecesinden ziyade ışık algısının olup olmaması önemlidir ki, bir birey bir dereceye kadar ışık algısına sahip olduğu sürece, büyük olasılıkla normal bir sirkadiyen ritme sahip olacaktır. Yapılan bir çalışmada en az 3/60 Snellen görme keskinliği, parmak sayma yeteneği, el hareketlerini görme veya yalnızca ışığı algılamaya sahip olan bireylerde normal olarak sürüklenen ve birbirine benzer ritimler olduğu görülmüştür.²¹

Diğer bir faktör ise körlüğün altta yatan nedenidir. Gangliyon hücre hasarı olan patolojilerde sirkadiyen ritim normal olarak sürüklenemezken, retina dış fotoreseptör tabakası patolojilerinde sirkadiyen ritim normal olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada prematüre retinopatisi, diyabetik retinopati gibi gangliyon hücre fotoreseptör tabakasına zarar verdiğinden şüphelenilen göz patolojilerine sahip katılımcıların %56'sı görme durumuna bakılmaksızın sürüklenmemiş veya anormal faz sürüklenmiş olarak sınıflandırılmıştır.²⁷ Tersine, retina gangliyon hücre tabakasının dışında, retina dış fotoreseptör tabakayı etkileyen, retinitis pigmentosa, diğer retinal distrofiler, maküler dejenerasyon, Leber'in konjenital amarozi gibi göz patolojileri olan katılımcıların %85'i normal olarak sürüklenmiş olarak sınıflandırılmıştır. Glokom ve optik atrofi gibi optik siniri etkileyen göz patolojileri ile sınıflandırılanların %57'si normal olarak sürüklenmiş sirkadiyen ritme sahip bulunmuştur. Ancak bu çalışmada da diğer birçok çalışmada olduğu gibi birkaç göz patolojisi kategorisinde az sayıda katılımcı vardı (n<5). Bu nedenle belirli göz patolojilerini sirkadiyen ritim tipiyle ilişkilendirmek mümkün değildir. En çok katılımcının olduğu kategorilerde (n>5), anormal faz sürüklenmesi ve/veya sürüklenmemiş tip oranının en yüksek olduğu göz patolojileri, herhangi bir nedenle enükleasyon yapılan bireyler (%67) ve prematüre retinopatisi (%57) olarak bulunmuştur.²⁷

Ön segment hastalığı (gözün ön üçte birini, korneayı, irisi, siliyer cisim ve lensi etkileyen hastalıkları içerir) olan bireylerin normal sirkadiyen ritme sahip olma olasılığı daha yüksektir. Total ön segment patolojisi olan hastalarda anormal sirkadiyen ritim ilişkisi diğer ön segment patolojilerine (albinizm, aniridi gibi) göre daha fazla bulunmuştur. Ancak tamamen arka segment muayenesini engelleyen bir ön segment patolojisi olan

bireylerde, retina ile ilgili patolojinin atlanması olasılığı daha yüksektir ve anormal faz bununla ilişkili olabilir.²⁷ Farklı bir çalışmada üveitin neden olduğu görme azlığı patolojilerinde uyku bozukluğunun diğer patolojilere göre daha yüksek oranda görüldüğü bulunmuştur.²²

Yukarıda bahsedilen potansiyel ilişkiler daha fazla araştırmayı hak etmektedir, çünkü gözün belirli alanlarındaki ilerleyici dejenerasyonla ilişkili hastalıklar, hastanın sirkadiyen ritim uyku bozukluğu geliştirme riskini artırabilir. Bu tür araştırmalar, gözlerin hala ışığı algılamak için işlevsel olması durumunda, gözlerin elektif enükleasyonundan önce de karar vermede etkili olacaktır.²⁷ Bu nedenle bu potansiyel ilişkileri saptayabilmek için daha fazla katılımcının olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda körlüğün altında yatan patolojiler ile sirkadiyen ritim bozuklukları arasında anlamlı ilişki bulunmuşken, doğuştan ve sonradan edinilmiş körlüğün uyku sorunlarına etkilerinin birbirinden farklı olmadığı gösterilmiştir.²³

Körlük ve Sirkadiyen Ritim Uyku Uyanıklık Bozukluğu İlişkisi

Total ya da kısmi görme kaybı, görsel korteks alanlarında ve beyin çeşitli bölümlerinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olur. Çeşitli çalışmalarda bu değişiklikler nörogörüntüleme teknikleri ve elektrofizyolojik yöntemlerle gösterilmiştir. Total ya da kısmi körlüğü olan bireylerde görme azalmasına bağlı olarak kortekste ve diğer beyin bölgelerinde değişimler saptanmıştır.^{28,29} Noebels ve ark.'nın³⁰ yaptığı çalışmada kör kişilerde, gözler kapalı durumdayken dinlenen durumda olan oksipital alfa ossilasyonlarının azaldığı gösterilmiştir. Kriegseis ve ark.'nın³¹ 2006'da, Schubert ve ark.'nın³² 2015'te yaptığı çalışmalar ise kör kişilerde talamo-kortikal yolaktaki değişimlere işaret eden azalmış pariyeto-okspital alfa aktivitesini göstermiştir. Bu tür anatomik ve fizyolojik değişikliklerin yanı sıra kör kişilerde ışık girdisinin azalması ya da yokluğu da sirkadiyen ritimde önemli değişikliklere yol açabilir.

Kör kişilerde uykunun yapısı ve elektrofizyolojik değişimleriyle ilgili veriler de oldukça sınırlıdır. Bu kısıtlı çalışmalardan elde edilen verilerde ise hızlı göz hareketleri (REM) ve non-REM (NREM) evreleriyle ilgili elde edilen veriler tutarsızdır. Kör bireylerden oluşan küçük örneklemler (n=5) bazı çalışmalarda yavaş uyku dalgasıyla karakterize derin uyku (N3, eski terminolojide NREM evre 3 ve 4) evresinde azalma ya da yokluğa işaret etmişlerdir.³³ Bu veri daha büyük örnekleme (n=10) sahip başka bir çalışmada doğrulanmıştır.³⁴ Bununla birlikte bu çalışmaların hiçbirinde kör ve sağlıklı görme fonksiyonuna sahip bireyler arasında REM uykusu ve NREM evre 2'de herhangi bir farklılık gösterilmemiştir. Leger ve ark.'nın²³ daha büyük bir örnekleme (n=26) üzerinde yaptığı çalışmada ise kör bireylerin tamamının serbest gidişli sirkadiyen ritme sahip olduğu, uyku sürelerinin ve uyku verimliliğinin sağlıklı kontroller göre daha az olduğu, daha düşük REM uyku sürelerine ve daha uzun REM latensine sahip oldukları gösterilmiştir. Yine Leger ve ark.'nın³⁵ yaptığı prevalans çalışmasında körlüğü olan bireylerin yaklaşık %83'ünün en az bir uyku problemi

olduğu bildirilmiştir. Miles³⁶ yaptığı çalışmada kör kişilerin (n=50) %76'sının uyku-uyanıklık bozukluğuna sahip olduğunu, bu kişilerin ise %40'ının semptomlarının siklik bir seyir gösterdiğini bildirmiştir. Üç yüz seksen sekiz kör bireyle yapılan bir başka çalışmada kör bireylerin %48,7'si, plasebo grubun ise %9'unun bir uyku bozukluğu bildirdiği gösterilmiştir.²² Fransa'da körlüğü olan 794 bireyle yapılan bir çalışmada ise körlüğü olan katılımcıların %83'ünde, kontrol grubunun ise %57'sinde en az bir uyku problemi (uykuya dalmakta zorluk, gece uyku bölünmesi, sabah erken uyanma, dinlendirici olmayan uyku ve zayıf uyku kalitesi) olduğu; kör bireylerin olduğu grubun %18'inin, kontrol grubunun ise %8'inin 24 saat olmayan uyku uyanıklık bozukluğu tanı kriterlerini karşıladığı bildirilmiştir.³⁵ Yeni Zelanda'da yürütülen bir başka gözlemsel çalışmada ise uyku bozukluklarının yüksek bir insidans gösterdiği, özellikle azalmış ışık girdisine bağlı uyku zamanlama problemlerinin kör bireylerde %55 oranında görülürken, eşleştirilmiş genel popülasyonda bu oranın %4 olduğu bildirilmiştir.³⁷

Körlüğü olan bireylerle yapılan çalışmalardan elde edilen veriler küçük örneklemlerden elde edilmiş olması ve genellikle sirkadiyen bir belirteç olmaması nedeniyle oldukça kısıtlıdır.³⁸ Bununla birlikte ışık uyarısının olmadığı bireylerin çoğu sirkadiyen ritim uyku uyanıklık bozuklukları içinde yer alan serbest gidişli uyku fazı bozukluğu olarak da bilinen 24 saat olmayan uyku uyanıklık bozukluğuna sahip olduğu bilinmektedir.²⁷ Genel popülasyonda oldukça seyrek görülmesi nedeniyle bu bozukluk yeterince anlaşılammış ve hastaların tanı alması bazen uzun gecikmeler sonrasında mümkün olabilmektedir. Yirmi dört saat olmayan uyku uyanıklık bozukluğu ışık girdisinin azalmasıyla kısmen açıklanabilse de körlüğü olan kişilerde diğer uyku bozukluklarına neyin neden olduğu henüz tam olarak açıklanamamaktadır.

24 Saat Olmayan Uyku Uyanıklık Bozukluğu (Serbest Gidişli Uyku Fazı Bozukluğu)

Normal görme fonksiyonlarına sahip bireylerde oldukça nadir olup total körlüğü olan bireylerde yaygın olarak görülen 24 saat olmayan uyku uyanıklık bozukluğunda kişiler sirkadiyen ritmin 24 saate ayarlanmasını sağlayan ışık girdilerini alamadıkları için sirkadiyen ritimde desenkronizasyon yaşarlar. Buna bağlı olarak da uyku başlangıcında progresif gecikmeye eşlik eden progresif uyku uyanıklık paterni gecikmesi görülür.³⁹ Yani hemen hemen her gün bir önceki günden birkaç saat daha geç uyuyup daha geç uyanırları bir uyku-uyanıklık döngüsüne sahiptirler. Dolayısıyla geceleri insomnia, gündüzleri ise uzamış gündüz uyku hali yaşarlar.⁴⁰ Uyku uyanıklık problemlerine ek olarak sirkadiyen olarak salınan melatonin ve kortizol gibi hormonların salınımı bozularak iştah ve sindirim problemleri yaşarlar.⁴¹ Tüm bu semptomlar kişilerin gün içinde dikkat, duygudurum ve performansına yansiyarak sosyal, akademik ve profesyonel yaşantılarında aksamalara neden olur. Görme kaybı olan bireylerin çoğu, 24 saat olmayan uyku uyanıklık bozukluğunun, kendilerini körlükten daha çok etkilediğini belirtmektedir.⁴¹

Uyku Bozuklukları Uluslararası Sınıflandırması-3'e (ICSD-3) göre 24 saatlik olmayan uyku-uyanıklık bozukluğu tanısı için A+B+C+D kriterleri gereklidir (Şekil 1).³⁷

Körlüğü olan bireylerde sirkadiyen olmayan uyku bozukluklarının (insomnia, aşırı uyku hali gibi) ve çeşitli uyku sorunlarına neden olan depresyon ve anksiyete gibi klinik tabloların sık görülmesi genellikle tanı konulmasını zorlaştırmaktadır. Bu anlamda 24 saat olmayan uyku-uyanıklık bozukluğu tanısı için ICSD-3 kılavuzunda önerildiği gibi en az 2 hafta süresince aktigrafi kaydı tutularak uyku-uyanıklık döngüsünde günlük kaymanın gösterilmesi tanısal olarak yararlıdır. Kişilerin uyku-uyanıklık döngülerini ve motor aktivitelerini ölçmek amacıyla el ya da ayak bileklerine takılarak kullanılan invaziv olmayan ve saat görünümüne benzeyen ölçüm cihazına aktigrafi denir. Bu şekilde dinlenme ve hareketlilik dönemleri kaydedilir ve depolanır. Ayrıca gerekli durumlarda biyokimyasal ölçümler önerilmektedir. Melatoninin ana metaboliti olan 6-sülfatoksimeleatonin 2-4 hafta boyunca iki ya da üç kez 24 saatlik idrar, tükürük ya da kan örneklerinde çalışılması önerilmektedir.⁴² İdrar örnekleri tipik olarak gündüz her 4 saatte bir, akşam ise 8-10 saatte bir toplanır. Tekrarlanan örnekler 24 saatlik olmayan uyku uyanıklık bozukluğu olan kişilerde sirkadiyen saat periyoditesinin anormal aralıkta (<23,8 ya da >24,2 saat) olduğunu ve melatonin salgılanma profilinin kademeli olarak kaydığını gösterecektir. Bununla birlikte tekrarlanan 6-sülfatoksimeleatonin ölçümleri pahalıdır ve 24 saat olmayan uyku uyanıklık bozukluğu için yüksek riskli olan bireylere saklanmalıdır. Kortizol gibi diğer biyobelirteçlerin ölçümü, karmaşık olgularda ya da pineal rezeksiyon gibi melatonin salınım anormalliği olduğu durumlarda kullanılabilir.

Körlüğe Bağlı Sirkadiyen Ritimde Bozulmanın Muhtemel Klinik Sonuçları

Sirkadiyen ritimde bozulmanın kortizol, melatonin ve vücut sıcaklığı gibi internal fizyolojik süreçlerde desenkronizasyona yol açtığı ve sirkadiyen sistemdeki bu yineleyici bozulmaların endokrin sistem, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, üreme sistemi ve ruhsal durum üzerinde negatif etkilere neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu sistemlerde görülen değişiklikler immün sistem üzerinde olumsuz sonuçlara yol açarak kanser insidansında artışa sebep olmaktadır. Örneğin, Kanser Araştırmaları Uluslararası Ajansı, sirkadiyen bozulmaya neden olan vardiyalı çalışmayı, insanlarda olası karsinogenik etken olarak sınıflandırmıştır.^{43,44} McHill ve ark.'nın⁴⁵ yaptığı çalışmada sirkadiyen hizalanmanın bozulması, aktivite artışı ve kalori alımının azaltılmasıyla kompanse edilmezse günlük enerji tüketiminin azalmasına yol açarak kilo alımına ve olumsuz sağlık sonuçlarına neden olacağını laboratuvar koşulları altında gösterilmiştir. Vardiyalı çalışmaya bağlı sirkadiyen bozulmanın yemek zamanlaması gibi davranış ritimlerinde bozulmalara yol açarak önemli kardiyak ve genel sağlık üzerine sonuçları olduğu bildirilmiştir.^{46,47} Gece vardiyasında çalışmanın sirkadiyen senkronizasyonu bozarak artmış kardiyometabolik hastalıklar, metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler kalp hastalıklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{48,49,50,51,52,53} Başka

çalışmalarda ise çeşitli gastrointestinal yakınmalar, menstrüel düzensizlikler, dismenore ve gebelikte hipertansiyon gibi çeşitli zorluklar bildirilmiştir.^{54,55} Boivin ve ark.,⁵⁶ vardiyalı çalışmaya bağlı sirkadiyen bozulmanın kognitif fonksiyonlarda ve performansta bozulmalara yol açtığını bildirmiştir. Sirkadiyen ritimde bozulmanın kognitif fonksiyonlarda bozulmaya, ciddi uykusuzluk sorunlarına ve dikkat hatalarının yapılmasına yol açacağı başka çalışmalarda da desteklenmiştir.^{57,58}

Sirkadiyen ritim ve melatonin salınımındaki bozulmaların göz kuruluğu, korneal yara iyileşmesi, glokom, miyopi, katarakt ve retina hastalıkları gibi bazı oküler hastalıklarda rolünün olduğu düşünülmektedir.⁵⁹ Gözyaşı osmolaritesinin sirkadiyen bir patern gösterdiği bilinmektedir. Gözyaşı miktarının tersine sabah saatlerinde gözyaşı osmolaritesinin düşük olduğu, gece uyumaya doğru bu değerin yükseldiği gösterilmiştir.⁶⁰ Sirkadiyen ritimde bozulmaya bağlı gelişen uyku uyanıklık bozukluklarında da gözyaşı salınım paterni bozulduğu için kuru göz hastalığı gelişebilmektedir. Korneal epitel iyileşmesinin sirkadiyen bir döngüyle düzenlendiği, mitotik aktivitenin akşam saatlerinde en yüksek düzeye ulaştığı düşünülmektedir.⁶¹ Yapılan bazı deneysel çalışmalarda topikal melatonin ve türevlerinin uygulamasının korneal yara iyileşmesini hızlandırdığı saptanmıştır.⁶² İnsanlarda aköz hümmör salınımı sirkadiyen ritimden etkilenir.⁶³ Aköz hümmör salınım hızı gündüz yüksek iken, gece bu salınım hızı düşer.⁶⁴ Aköz hümmörün dışa akım hızı da gece gündüze kıyasla daha düşüktür.⁶⁵ Glokom hastalarında ise bu dengenin bozulmasına bağlı olarak göz içi basıncı artmıştır. Sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde önemli rolü olan melatonin, aköz hümmör üretimini azaltır. Glokomlu hastalar ile normal bireylerin aköz hümmör ve kan melatonin konsantrasyonları karşılaştırıldığında, melatonin seviyesinin glokomlu kişilerde sağlıklı bireylere kıyasla belirgin derecede yüksek olduğu görülmüştür.⁶⁶ Bu nedenle, bazı çalışmalar göz içi basıncındaki günlük değişiklikleri melatonin düzeylerindeki dalgalanmayla ilişkilendirmiş ve intraoküler basıncın sirkadiyen ritiminde bazı melatoninerjik mekanizmaların rol oynadığı öne sürülmüştür.

Tüm bu veriler göz önüne alındığında sirkadiyen ritim bozulmasının birçok olumsuz sağlık sorunuyla ilişkili olduğu görülmektedir. Körlüğü olan bireylerde de sirkadiyen hizalanmanın bozulmasıyla ortaya çıkan 24 saat olmayan uyku uyanıklık bozukluğu sadece uyku uyanıklık siklusunda bozulmaya yol açmayıp önemli fiziksel ve ruhsal rahatsızlıkları beraberinde getirebilir. Bu konuyla ilgili literatürdeki verilerin azlığı, yeni çalışmaların yapılması gerektiğini göstermektedir.

24 Saat Olmayan Uyku Uyanıklık Bozukluğunda Tedavi Yaklaşımları

Yirmi dört saat olmayan uyku uyanıklık bozukluğu tedavisinin etkin bir tedavi olduğu, kişiler çeşitli yaklaşımlarla tedavi edildiğinde sirkadiyen ritimleri 24 saate senkronize olduğu ve insomnia ile uzamış gündüz uyku hali semptomlarında düzelme olduğu gösterilmiştir.⁶⁷

Tedavide birinci sıra yaklaşım olarak uyuma, uyanma ve yemek saatlerinin düzenli hale getirilmesi, sabahları fiziksel aktivitede bulunma gibi davranışçı yaklaşımlar önerilmektedir.

Kısmi ışık algısı varsa gün içi ışık maruziyeti ya da sabah parlak ışık tedavisi önerilmektedir. Uyanıklığı artıran entellüktüel aktiviteler, soğuk duş ya da sabahları yoğun fiziksel aktivite faydalı olabilir (Şekil 2).

İlaç tedavisi olarak hızlı ve uzatılmış salınımlı melatonin preparatları ve melatonin agonistleri bulunmaktadır. Tedavinin amacı daha fazla sirkadiyen kaymayı önlemek olduğundan, tedavilerin başlatılması, hasta güneş döngüsü ile aynı fazdayken en etkili olabilir. Bu anlamda hastanın yatma ve uyanma saatlerinin yaklaşık olarak normale dönmesini beklemek gerekebilir ancak bu her zaman mümkün olmayabilir.

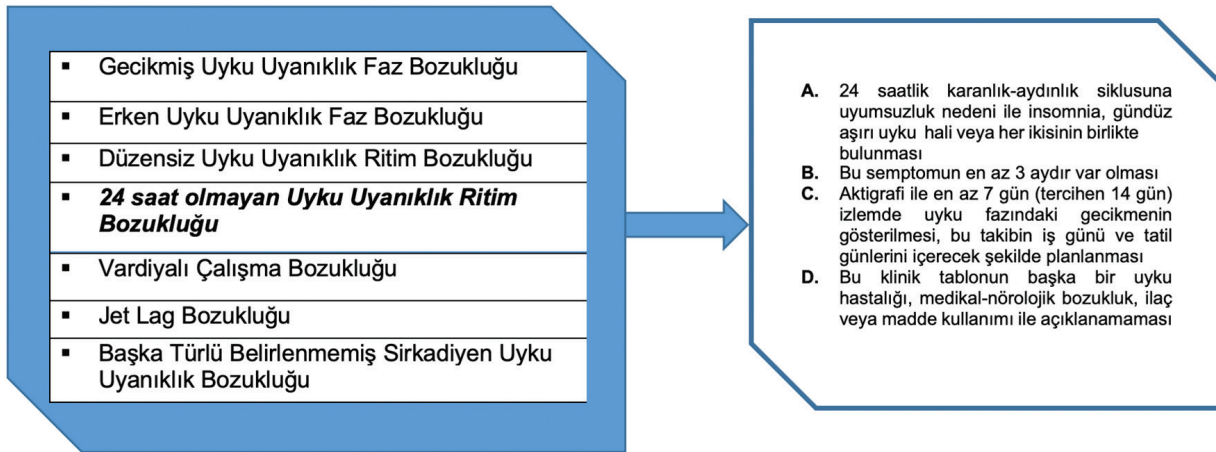
Melatonin karaciğerde ilk geçiş etkisine uğradığından dolayı 20 ile 45 dakika arasında kısa bir yarı ömre sahiptir.⁶⁸ Melatoninin sirkadiyen ritimler üzerindeki rolüne bakıldığında, akut sedatif etkilerini “kronobiyotik etki” olarak da adlandırılan faz düzenleyici etkisinden ayırt etmek gerekir.⁶⁹ Ekzojen melatonin tedavisinin hem akut sedatif etkisi, hem faz düzenleyici etkisi hem de vücut sıcaklığı gibi endojen sirkadiyen ritimler üzerine etkisi vardır.⁷⁰ Faz düzenleyici etkisi ilacın verilme zamanıyla ilişkilidir.¹² Akşam erken saatlerde verilen melatonin daha erken uykuya dalma ve uyanma saatlerine yol açarak sirkadiyen saati ilerletirken, sabah erken saatlerde verilen melatonin daha geç uykuya başlangıcı ve daha geç uyanma saatine yol açarak sirkadiyen saati geciktirir. Bununla birlikte sabah verilen melatoninin sirkadiyen ritmi geciktirici etkisi, akşam verilen melatoninin ilerletici etkisine göre daha az etkilidir ve gün içi uyuklama riskini beraberinde getirmektedir.⁷¹ Öğleden sonra geç saatlerde verilen ekzojen melatonin, gecikmiş uykuya dalma ve daha erken uyanmayı sağlama bakımından genellikle etkilidir fakat bu hasta grubunda sabah erken saatlerde verilen melatoninin etkisi çok az ya da yoktur.⁷² Gün ortasında verilen melatoninin de faz düzeltici etkisi yoktur. Yirmi dört saat olmayan uyku uyanıklık bozukluğunun melatoninin etkisi tedavi başladığında kişinin sirkadiyen fazına bağlıdır. Eğer kişinin sirkadiyen fazı senkronize ise ya da sirkadiyen fazı gecikmenin başlangıç aşamalarındaysa akşam melatonin uygulaması sirkadiyen fazı ilerleterek kişinin sirkadiyen ritminin uygun şekilde düzenlenmesini sağlar.

Yirmi dört saat olmayan uyku-uyanıklık bozukluğunda ilk 1 ay boyunca gece uyumadan 1 saat önce 3-5 mg, senkronizasyon sağlandıktan sonra ise idame için 0,5 mg melatonin ile devam edilmesi önerilmektedir. Melatonin, Türkiye ve ABD’de ilaç olarak satışı dışında bir besin takviyesi olarak da yaygın bir şekilde satılmaktadır. Fakat besin takviyesi olarak satılan melatonin preparatları genellikle sirkadiyen ritmin düzenlenmesi için gereken dozdan oldukça fazladır. Ayrıca bu preparatlar sıklıkla B12 vitamini gibi diğer preparatlarla kombine olarak satılmaktadır.⁷³ Yavaş salınımlı melatonin preparatları, sirkadiyen ritmin ayarlanmasında normal salınımlı preparatlar gibi etkili değildir.

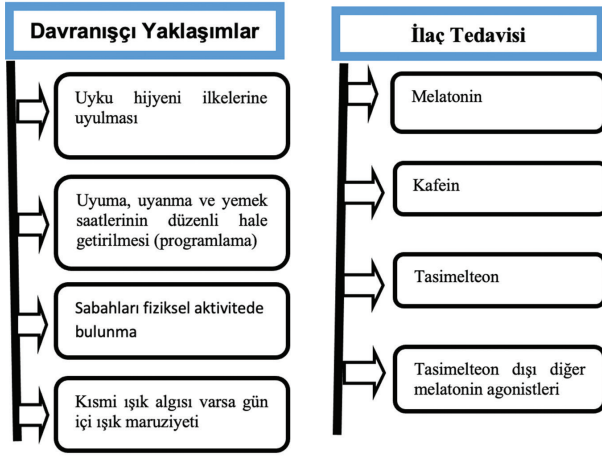
Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları tedavisinde genellikle ilk sırada akla gelmeseyse de kafeinin hayvanlarda ve bitki modellerinde sirkadiyen fazı değiştirdiği gösterilmiştir.^{74,75} Körlüğü olan insanlarda kafeinin melatonin salınım ritmini geciktirebildiği gösterilmiştir.⁷⁶ Körlüğü olan ve sirkadiyen desenkronizasyona uğrayan bireylerde kafeinin denendiği en büyük örneklemler çalışmada ise sabah kafein uygulamasının desenkronize ritimlerde görülen uyanıklıkta azalma ve kötü ruh hali gibi semptomlara karşı faydalı olduğu fakat sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde etkili olmadığı bildirilmiştir.⁷⁷

Tasimelton dışındaki diğer melatonin agonistleri sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde faydalı olabilir fakat bu agonistler farklı farmakolojik ve farmakokinetik etkilere sahiptir ve 24 saat olmayan uyku uyanıklık bozukluğunda çalışılmamıştır.

Lockley ve ark.⁷⁸ 2015 yılında yaptıkları SET ve RESET çalışmalarında bir melatonin agonisti olan tasimeltonun total körlüğü olan kişilerde sirkadiyen ritmin yeniden senkronizasyonunda etkili olabileceğini bildirmiştir. Bu iki büyük örneklemler çalışmanın ilkinde (SET) katılımcılara randomize olarak hedeflenen uyuma saatinden 1 saat önce 20 mg tasimelton ya da plasebo verilmiştir. Yaklaşık 1 ay sonra tasimelton kullanan gruptaki 40 katılımcının 8’inin (%20), plasebo kullanan gruptaki 38 katılımcının ise yalnızca 1’inin (%3) sirkadiyen ritmi senkronize olmuştur (fark %17, %95 CI: 3,2-31,6). Tasimelton kullanımının yaklaşık 7 ay devam ettiği 17 hasta ile yapılan keşifsel analizde ise sirkadiyen ritmin



Şekil 1. Sirkadiyen ritim uyku uyanıklık bozuklukları [Uyku Bozuklukları Uluslararası Sınıflaması'na (ICSD-3) göre]



Şekil 2. Yirmi dört saat olmayan uyku uyanıklık bozukluğunda tedavi yaklaşımları

ayarlanma oranı %60'lara kadar yükselmiştir. Tasimelton tedavisi bırakıldığında hastaların yeniden serbest gidişli sirkadiyen ritme döndükleri görülmüştür. RESET çalışmasında ise, önceki çalışmadan elde edilen verilerden tahmin edildiği gibi sirkadiyen ritmin hizalanması için günlük tasimelton kullanımının gerekli olduğu görülmüştür.⁷⁸

Birçok melatonin agonisti olmasına rağmen yalnızca tasimelton, FDA (ABD Gıda ve İlaç İdaresi) ve EMA (Avrupa İlaç Kurumu) tarafından etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir tedavi olarak onay almıştır. Tasimelton, potent ve spesifik melatonin 1 (MT1) ve 2 (MT2) reseptör agonistidir. MT2 reseptörüne afinitesi 2-4 kat daha fazladır. Yarı ömrü 1,3 saat olup pik plazma konsantrasyonuna ilaç alımını takiben 0,5 ile 3 saat sonrasında ulaşır. Günlük olarak akşamları 20 mg dozunda kullanımı önerilmektedir. Tasimeltonun kısa vadede iyi tolere edilebildiği görülmekle birlikte en sık görülen yan etkilerin sıklık sırasına göre baş ağrısı, karaciğer enzimlerinde yükselme, kabuslar ya da anormal rüyalar, üst solunum yolu enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu olduğu bildirilmiştir. Uzun vadede kullanımının ise iyi tolere edildiği ve güvenilir olduğu bildirilmiştir.⁷⁹

Sirkadiyen ritmin senkronize edilmesinde hangi tedavinin seçileceği konusunda bir diğer önemli husus ise maliyettir. Çünkü kişiler bu senkronizasyonun sağlanması için ilacı günlük olarak alması gerekmektedir. Melatonin kullanımında yıllık maliyet yaklaşık 50 dolar iken tasimelton kullanımında yıllık maliyet yaklaşık 60.000 dolar düzeyindedir.⁷³

Sonuç

Körlük nedeniyle ışık girdisini alamayan bireylerde sirkadiyen ritmin bozulması ve yeniden düzenlenememesi nedeniyle insomnia ve gündüz aşırı uyku hali gibi semptomlar görülmektedir. Ayrıca sirkadiyen ritimle düzenlenen fizyolojik işlevlerde ve hormon salınımında bozulmalara bağlı olarak çeşitli sosyal, akademik ve profesyonel yaşantılarında aksamalar

meydana gelir. Sağlıklı popülasyonda oldukça seyrek görülüp körlüğü olan kişilerde sık görülen 24 saat olmayan uyku uyanıklık bozukluğunun tanısı konulurken uyku günlüğü tutulması, aktigrafi ölçümleri ve gerekli kişilerde biyokimyasal parametrelerin bakılması faydalıdır. Bu bozukluğun tedavisinde davranışsal ve farmakolojik yöntemler sıklıkla etkilidir. Farmakolojik tedavide sirkadiyen kaymanın engellenmesi için ilaç tedavisinin sürekli kullanılması gerekliliği, ilaç seçiminde etkinlik ve maliyet açısından önemli bir durumdur. Tanının sıklıkla gecikmesi, hâlihazırda günlük yaşamda birçok alanda engellerle karşı karşıya kalan körlüğü olan kişilerin hayatında önemli düzeylerde işlevsellik kayıplarına neden olur. Kör bireylerde uyku düzeni, melatonin ve analoglarının kullanımı veya rezidüel görme varsa fototerapi ile daha normal hale getirilebildiğinden, tanınması tedavi ile de ilgilidir. Bu nedenle oftalmologlar tarafından akılda tutulması gereken önemli bir konu da körlük yakınması ile başvuran bireylerde uyku sorunlarının da araştırılması ve buna yönelik tedavinin planlanmasıdır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.S., M.B., Literatür Arama: M.S., P.G.Ö., M.B., Yazan: Y.S.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Güzel Özdemir P. Kronobioloji ve Sirkadiyen Ritim: Akademisyen Kitabevi; 2022.
2. Lemmer B. Discoveries of rhythms in human biological functions: a historical review. *Chronobiol Int.* 2009;26:1019-1068.
3. Saper CB, Lu J, Chou TC, Gooley J. The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends Neurosci.* 2005;28:152-157.
4. Duffy JF, Wright Jr KP. Entrainment of the human circadian system by light. *J Biol Rhythms.* 2005;20:326-338.
5. Andrews CD, Foster RG, Alexander I, Vasudevan S, Downes SM, Heneghan C, Plüddemann A. Sleep-Wake Disturbance Related to Ocular Disease: A Systematic Review of Phase-Shifting Pharmaceutical Therapies. *Transl Vis Sci Technol.* 2019;8:49.
6. Selvi Y, Beşiroğlu L, Aydın A. Chronobiology and Mood Disorders. *Current Approaches in Psychiatry.* 2011;3:368-386.
7. Akıncı E, Orhan FÖ. Circadian Rhythm Sleep Disorders. *Current Approaches in Psychiatry.* 2016;8:1781-1789.
8. Spitschan M. Time-Varying Light Exposure in Chronobiology and Sleep Research Experiments. *Front Neurol.* 2021;12:654158.
9. Zhu L, Zee PC. Circadian rhythm sleep disorders. *Neurologic Clin.* 2012;30:1167-1191.
10. Sack RL, Hughes RJ, Edgar DM, Lewy AJ. Sleep-promoting effects of melatonin: at what dose, in whom, under what conditions, and by what mechanisms? *Sleep.* 1997;20:908-915.
11. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev.* 2005;9:25-39.
12. Lewy AJ, Ahmed S, Jackson JM, Sack RL. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int.* 1992;9:380-392.

13. Lockley SW, Skene DJ, Arendt J, Tabandeh H, Bird AC, DeFrance R. Relationship between melatonin rhythms and visual loss in the blind. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3763-3770.
14. Yıldız S, Gürler S. The assessment of information levels of people with visual impairment in terms of their disabled rights-The case of Ankara. *Kirikkale University Journal of Social Sciences.* 2018;8:241-268.
15. Subasi M, Batur M. Korkluk, Sirkadiyen Ritim Uyku Bozukluğu ve Terapotik Yaklaşımlar. In: Guzel Özdemir P, editor. *Kronobiyoloji ve Sirkadiyen Ritim.* Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2022:95-104.
16. Hebebcı MT. Görme Engelli ve az gören bireyler için geliştirilen donanım ve yazılımlar. *Bilim, Eğitim, Sanat ve Teknoloji Dergisi (BEST Dergi).* 2017;1:52-62.
17. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:614-618.
18. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Muñoz B, Friedman DS, Kempen J, Taylor HR, Mitchell P; Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:477-485.
19. Khandekar R. Visual Disabilities in Children Including Childhood Blindness. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2008;15:129-134.
20. Gilbert C, Foster A, Négrel AD, Thylefors B. Childhood blindness: a new form for recording causes of visual loss in children. *Bull World Health Organ.* 1993;71:485-489.
21. Skene DJ, Arendt J. Circadian rhythm sleep disorders in the blind and their treatment with melatonin. *Sleep Med.* 2007;8:651-655.
22. Tabandeh H, Lockley SW, Buttery R, Skene DJ, DeFrance R, Arendt J, Bird AC. Disturbance of sleep in blindness. *Am J Ophthalmol.* 1998;126:707-712.
23. Leger D, Guilleminault C, Santos C, Paillard M. Sleep/wake cycles in the dark: sleep recorded by polysomnography in 26 totally blind subjects compared to controls. *Clin Neurophysiol.* 2002;113:1607-1614.
24. Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science.* 2002;295:1070-1073.
25. Foster RG, Provencio I, Hudson D, Fiske S, De Grip W, Menaker M. Circadian photoreception in the retinally degenerate mouse (rd/rd). *J Comp Physiol A.* 1991;169:39-50.
26. Van Gelder RN. Non-visual ocular photoreception. *Ophthalmic Genet.* 2001;22:195-205.
27. Flynn-Evans EE, Tabandeh H, Skene DJ, Lockley SW. Circadian Rhythm Disorders and Melatonin Production in 127 Blind Women with and without Light Perception. *J Biol Rhythms.* 2014;29:215-224.
28. Kupers R, Prito M. Compensatory plasticity and cross-modal reorganization following early visual deprivation. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;41:36-52.
29. Cecchetti L, Ricciardi E, Handjaras G, Kupers R, Prito M, Pietrini P. Congenital blindness affects diencephalic but not mesencephalic structures in the human brain. *Brain Struct Funct.* 2016;221:1465-1480.
30. Noebels JL, Roth WT, Kopell BS. Cortical slow potentials and the occipital EEG in congenital blindness. *J Neurol Sci.* 1978;37:51-58.
31. Kriegseis A, Hennighausen E, Rösler F, Röder B. Reduced EEG alpha activity over parieto-occipital brain areas in congenitally blind adults. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:1560-1573.
32. Schubert JT, Buchholz VN, Föcker J, Engel AK, Röder B, Heed T. Oscillatory activity reflects differential use of spatial reference frames by sighted and blind individuals in tactile attention. *Neuroimage.* 2015;117:417-428.
33. Hono T, Hiroshige Y, Miyata Y. A case report on EEG nocturnal sleep in visually impaired persons aged in their 30s and 50s. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1999;53:145-147.
34. Ayala-Guerrero F, Mexicano G. Sleep characteristics in blind subjects. *J Sleep Disord Manag.* 2015:1.
35. Leger D, Guilleminault C, DeFrance R, Domont A, Paillard M. Prevalence of sleep/wake disorders in persons with blindness. *Clin Sci (Lond).* 1999;97:193-199.
36. Miles L. High incidence of cycle sleep/wake disorders in the blind. *Sleep Res.* 1977;6:192.
37. Warman GR, Pawley MD, Bolton C, Cheeseman JF, Fernando AT 3rd, Arendt J, Wirz-Justice A. Circadian-related sleep disorders and sleep medication use in the New Zealand blind population: an observational prevalence survey. *PLoS One.* 2011;6:e22073.
38. Aubin S, Jennum P, Nielsen T, Kupers R, Prito M. Sleep structure in blindness is influenced by circadian desynchrony. *J Sleep Res.* 2018;27:120-128.
39. Uchiyama M, Lockley SW. Non-24-hour sleep-wake rhythm disorder in sighted and blind patients. *Sleep Med Clin.* 2015;10:495-516.
40. Emens JS, Laurie AL, Songer JB, Lewy AJ. Non-24-Hour Disorder in Blind Individuals Revisited: Variability and the Influence of Environmental Time Cues. *Sleep.* 2013;36:1091-1100.
41. uera Salva MA, Hartley S, Léger D, Dauvilliers YA. Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder in the Totally Blind: Diagnosis and Management. *Front Neurol.* 2017;8:686.
42. Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, Lewy AJ. Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med.* 2000;343:1070-1077.
43. Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Altieri A, Benbrahim-Tallaa L, Cogliano V; WHO International Agency For Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol.* 2007;8:1065-1066.
44. Güzel Özdemir P, Ökmen AC, Yılmaz O. Shift Work Disorder and Mental and Physical Effects of Shift Work. *Current Approaches in Psychiatry.* 2018;10:71-83.
45. McHill AW, Melanson EL, Higgins J, Connick E, Moehlman TM, Stothard ER, Wright KP Jr. Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:17302-17307.
46. Banks S, Dorrian J, Grant C, Coates A. Circadian misalignment and metabolic consequences: shiftwork and altered meal times. *Modulation of Sleep by Obesity Diabetes Age and Diet.* 2015:155-164.
47. Skene DJ, Skorniyakov E, Chowdhury NR, Gajula RP, Middleton B, Satterfield BC, Porter KI, Van Dongen HPA, Gaddameedhi S. Separation of circadian- and behavior-driven metabolite rhythms in humans provides a window on peripheral oscillators and metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115:7825-7830.
48. Brum MC, Filho FF, Schnorr CC, Bottega GB, Rodrigues TC. Shift work and its association with metabolic disorders. *Diabetol Metab Syndr.* 2015;7:45.
49. Kecklund G, Axelsson J. Health consequences of shift work and insufficient sleep. *BMJ.* 2016;355:5210.
50. systematic review and meta-analysis of the association between shift work and metabolic syndrome: The roles of sleep, gender, and type of shift work. 2021;57:101427.
51. Wang Y, Yu L, Gao Y, Jiang L, Yuan L, Wang P, Cao Y, Song X, Ge L, Ding G. Association between shift work or long working hours with metabolic syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Chronobiol Int.* 2021;38:318-333.
52. Gao Y, Gan T, Jiang L, Yu L, Tang D, Wang Y, Li X, Ding G. Association between shift work and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Chronobiol Int.* 2020;37:29-46.
53. Kervecze L, Kosmadopoulos A, Boivin DB. Metabolic and cardiovascular consequences of shift work: The role of circadian disruption and sleep disturbances. *Eur J Neurosci.* 2020;51:396-412.
54. Gupta CC, Centofanti S, Dorrian J, Coates AM, Stepien JM, Kennaway D, Wittert G, Heilbronn L, Catchside P, Noakes M, Coro D, Chandrakumar D, Banks S. Subjective Hunger, Gastric Upset, and Sleepiness in Response to Altered Meal Timing during Simulated Shiftwork. *Nutrients.* 2019;11:1352.
55. Hammer P, Flachs E, Specht I, Pinborg A, Petersen S, Larsen A, Hougaard K, Hansen J, Hansen Å, Kolstad H, Garde A, Bonde JP. Night work and hypertensive disorders of pregnancy: a national register-based cohort study. *Scand J Work Environ Health.* 2018;44:403-413.

56. Boivin DB, Boudreau P, Tremblay GM. Phototherapy and orange-tinted goggles for night-shift adaptation of police officers on patrol. *Chronobiol Int.* 2012;29:629-640.
57. Tkachenko O, Spaeth A, Minkel J, Dinges D. Circadian rhythms in sleepiness, alertness, and performance. *The Curated Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*: Elsevier Science Ltd, 2016;965-970.
58. de Cordova PB, Bradford MA, Stone PW. Increased errors and decreased performance at night: A systematic review of the evidence concerning shift work and quality. *Work.* 2016;53:825-834.
59. Seven E, Tekin S. Sirkadiyen Ritim Düzenleyiciler, Işık ve Göz Hastalıkları. İçinde: Guzel Özdemir P, editor. *Kronobiyoloji ve Sirkadiyen Ritim*. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2022;37-54.
60. Ayaki M, Tachi N, Hashimoto Y, Kawashima M, Tsubota K, Negishi K. Diurnal variation of human tear meniscus volume measured with tear strip meniscometry self-examination. *PLoS One.* 2019;14:e0215922.
61. Lavker RM, Dong G, Cheng SZ, Kudoh K, Cotsarelis G, Sun TT. Relative proliferative rates of limbal and corneal epithelia. Implications of corneal epithelial migration, circadian rhythm, and suprabasally located DNA-synthesizing keratinocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32:1864-1875.
62. Crespo-Moral M, Alkozi HA, Lopez-Garcia A, Pintor JJ, Diebold Y. Melatonin receptors are present in the porcine ocular surface and are involved in ex vivo corneal wound healing. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2018;59:4371.
63. Quaranta L, Katsanos A, Russo A, Riva I. 24-hour intraocular pressure and ocular perfusion pressure in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2013;58:26-41.
64. McCannel C, Koskela T, Brubaker RE. Topical flurbiprofen pretreatment does not block apraclonidine's effect on aqueous flow in humans. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:810-811.
65. Larsson LI, Rettig ES, Brubaker RE. Aqueous flow in open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:283-286.
66. Ma XP, Shen MY, Shen GL, Qi QR, Sun XH. Melatonin concentrations in serum of primary glaucoma patients. *Int J Ophthalmol.* 2018;11:1337-1341.
67. Quera Salva MA, Hartley S, Léger D, Dauvilliers YA. Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder in the Totally Blind: Diagnosis and Management. *Front Neurol.* 2017;8:686.
68. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev.* 2005;9:11-24.
69. Redman J, Armstrong S, Ng KT. Free-running activity rhythms in the rat: entrainment by melatonin. *Science.* 1983;219:1089-1091.
70. Cagnacci A, Elliott JA, Yen SS. Melatonin: a major regulator of the circadian rhythm of core temperature in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:447-452.
71. Cajochen C, Kräuchi K, Wirz Justice A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol.* 2003;15:432-437.
72. van Geijlswijk IM, Korzilius HP, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep.* 2010;33:1605-1614.
73. Eastman C. Entraining the free-running circadian clocks of blind people. *Lancet.* 2015;386:1713.
74. Antle MC, Steen NM, Mistlberger RE. Adenosine and caffeine modulate circadian rhythms in the Syrian hamster. *Neuroreport.* 2001;12:2901-2905.
75. Mayer W, Scherer I. Phase shifting effect of caffeine in the circadian rhythm of *Phaseolus coccineus* L. *Zeitschrift für Naturforschung C.* 1975;30:855-856.
76. Burke TM, Markwald RR, McHill AW, Chinoy ED, Snider JA, Bessman SC, Jung CM, O'Neill JS, Wright KP Jr. Effects of caffeine on the human circadian clock in vivo and in vitro. *Sci Transl Med.* 2015;7:305ra146.
77. St Hilaire MA, Lockley SW. Caffeine does not entrain the circadian clock but improves daytime alertness in blind patients with non-24-hour rhythms. *Sleep Med.* 2015;16:800-804.
78. Lockley SW, Dressman MA, Licamele L, Xiao C, Fisher DM, Flynn-Evans EE, Hull JT, Torres R, Lavedan C, Polymeropoulos MH. Tasimelteon for non-24-hour sleep-wake disorder in totally blind people (SET and RESET): two multicentre, randomised, double-masked, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2015;386:1754-1764.
79. Leger D, Quera-Salva MA, Vecchierini MF, Ogrizek P, Perry CA, Dressman MA. Safety profile of tasimelteon, a melatonin MT1 and MT2 receptor agonist: pooled safety analyses from six clinical studies. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14:1673-1685.