



# BİYOLOJİK SAAT

Birçoğumuz, uzun bir tatilden sonra işe ya da okula başlarken uyanmak için saatimizin alarımını kurarız. Aradan birkaç gün ya da birkaç hafta geçtikten sonra saat çalmadan çok kısa bir süre önce hatta birkaç dakika önce uyardığımız olur. Akşamlarıysa hep aynı saatte uykumuz gelir. Kısaca, bedenimizin kendi doğal saati devreye girip ne kadar uyuyacağımızı, ne zaman uyanaca-

ğımızı ve ne zaman uyumamız gerektiğini bize söyler. Bedenimizde yalnızca uyku düzenini değil, birçok işlevin zamanlamasını yapan bir sistem bulunur. İşte, bu doğal zamanlayıcıya “biyolojik saat” denir. Bu doğal zamanlayıcı sayesinde hücreler işlevlerini belirli zamanlarda artırır, başka zamanlardaysa azaltır. İnsan ve öteki canlılarda bazı hormonların salgılanması, beden sıcaklığı-

nın düzenlenmesi ve hatta üreme işlevleri biyolojik saatin denetiminde yapılır. Biyolojik saat, bedendeki kimyasal olayların günlük ritmini belirlemekle kalmaz, aylık hatta mevsimsel değişimleri de düzenler. Örneğin, melatonin hormonunun gün içindeki düzeyinin ritmik şekilde ayarlanması gibi, kadınların 28 günde bir olan âdet kanamaları da biyolojik saatin denetimindedir.

Kış uykusuna yatan hayvanların, örneğin yersincaplarının ne zaman kış uykusuna yatacağını ya da göçmen kuşların ne zaman uzak ülkelere göç edeceğini de hep biyolojik saat belirler.

Biyolojik saat gece-gündüz, yaz-kış gibi çevre koşullarından etkilense de çoğunlukla bu koşullardan bağımsız olarak çalışır. Karl von Frisch adlı bilim insanının geceleri rengini değiştirebilen bir balık türü üzerinde yaptığı çalışmalar, biyolojik saatle ilgili önemli bilgiler vermiştir. Balığın beyinde bulunan ve "pineal bez" olarak adlandırılan bölgeye hasar verildiğinde balığın artık deri rengini değiştiremediği görüldü. Bu bulgu üzerine Frisch, biyolojik saatin yalnızca çevre koşullarının kontrolünde olmadığı ve beyindeki bazı merkezlerin bu ritmi kontrol ettiği sonucuna vardı. Daha sonra kuşlar üzerinde yapılan çalışmalar da pineal bezin biyolojik saatin ayarlanmasında önemli bir rolü olduğunu gösterdi. Pineal bezle bağlantılı olan ve biyolojik saati düzenleyen en önemli merkez, hipotalamus bölgesinde bulunan "suprakiazmatik çekirdek". Beynin iç-orta bölgesindeki bu merkezin, hormon salgılanmasındaki ritmik düzenlemelerden sorumlu olduğu düşünülüyor. Biyolojik saatin işleminde, pineal bez ve suprakiazmatik çekirdek uyumlu bir şekilde çalışıyor.

Pineal bezden salgılanan melatonin adlı hormonun, beden ritminin düzenlenmesinde önemli bir rolü var. Gece nin karanlığı bu hormonun salgılanmasını tetikliyor. Geceleri melatonin düzeyi artarken gündüz aydınlıkta en düşük düzeye geriliyor. Melatonin düzeyleri, gündüz-gece farkından etkilendiği gibi mevsim değişimlerinden de etkileniyor. Gecelerin uzun, gündüzlerin kısa olduğu kış aylarında melatonin düzeylerindeki artış, bazı canlı türlerinde üreme alışkanlıklarını da belirliyor. Kış aylarındaki yüksek melatonin düzeyine bağlı olarak üreme sistemleri uyku durumuna geçiyor. Bahar gelip günler uzadığında, melatonin düzeyi düşüyor ve çeşitli hormonlar salgılanarak üreme sistemi harekete geçiyor. Bahar aylarında bazı hayvanların cinsel dürtülerinin artmasında, bir başka deyişle çiftleşme mevsiminin başlamasında melatonin düzeylerinin mevsimsel değişimi önemli rol oynuyor. Deneylerde kobayların beyine melatonin enjekte edildi-

ğinde tıpkı kış aylarında olduğu gibi üreme istekleri azalıyor.

Canlıların çevre koşullarına uyum sağlaması ve onlardan en iyi şekilde yararlanabilmesi için biyolojik saat çok önem taşır. Kimyasal tepkimelerin düzenli olarak gerçekleşmesi ve bedenin dengesinin sağlanması için gerekli olan biyolojik saat, ilkel canlılarda ve eski dönemlerde yaşamsal önem taşıyordu. Gün ağarmadan canlının uyanması, başka canlılara yem olmaması için gerekli bir özelliktir. Zamanında uyanamayan bir canlı kolay bir av haline gelebilir. Örneğin, yeni uyanmış bir balığın gözünün dış ortama alışması yaklaşık 20 dakika sürer. Balık hava aydınlandıktan sonra uyanırsa, bir süre için çevre-

sini göremeyecek ve kısa sürede büyük balıklara yem olacaktır. Balıklar genellikle ortam aydınlanmadan 20 dakika önce uyanır ve gözlerini çevre koşullarına alıştırlar. Böylece ortam aydınlandığında tehlikeleri görebilirler. Derinlerde yaşayan atnalı yengeçlerinin görme duyarlılığı günde iki kez değişir. Gece ışığında gözlerindeki algılayıcıların duyarlılığı, gündüze göre bir milyon kat artar. Sürekli karanlık ortamda tutulsa bile, atnalı yengeçlerinin gözlerinde, günde iki kez ortaya çıkan bu farklılığın ritmi değişmez. Biyolojik saat yalnızca canlıyı tehlikelerden korumak için değil, çevre koşullarından en yüksek yararı sağlamak için de devreye girer. Bitkilerin yapraklarının gün





ışımadan önce açılarak fotosenteze hazır duruma gelmesi bunun en çarpıcı örneklerinden biridir.

İnsan bedeni için de biyolojik saat çok önemlidir. Gerek beden sağlığı, gerekse ruh sağlığı için bedenimizdeki kimyasal olayların belirli bir ritme uyması gerekir. Gün ışığından yararlanmak için kurulmuş olan uyku-uyanıklık saatimizin iyi çalışmadığını varsayalım. Gece yarısı uyanıyoruz ve sabaha kadar uyuyamıyoruz. Böyle bir durumda, gece boyunca dinlenmeyen bedenimiz güne yorgun başlayacak ve günlük işlerimiz büyük ölçüde aksayacak. Tam tersine gün ortasında uykumuzun geldiğini düşünelim. İşimizi yaparken ya da araba kullanırken uyuyakalabiliriz. Uyku-uyanıklık saatimizi düzenleyen sistem günlük yaşamın sürmesi için çok önemlidir. Yapılan istatistikler, uzun yolda yapılan ölümcül trafik kazalarının genellikle geceleri, yani uykuya geçiş zamanımıza karşılık gelen saatlerde olduğunu gösteriyor. Uykuyu düzenleyen biyolojik saat çok düzenli çalışsa da isteyerek ya da istemeden değiştirilebilir. Görevi nedeniyle geceleri çalışmak zorunda kalan kişilerde bu saat tam tersine işleyebiliyor. Deniz aşırı ülkelerle yolculuk eden kişilerde de bu saat değişebiliyor. İlk günlerde geceyle gündüz karışsa da kısa bir sürede beden yeni bir denge oluşturuyor.

## Bitkilerde Biyolojik Saat

Birçok ağaç türünün yaprakları sonbahar aylarında sararır ve dökülür. Kışa hazırlık yapan ağaçlar neredeyse



## Yemek Saatleri

Bedenimizin gıda gereksinimi yalnızca basit bir kalori hesabına dayanmaz. Harcanan kalori miktarı ve bedenin gereksinimlerinin yanı sıra, yeme alışkanlıklarımızı belirleyen önemli bir unsur daha var. Biyolojik saatimiz bu noktada da devreye giriyor ve ne zaman yememiz gerektiğini bize söylüyor. Uyku sırasında açlık hissetmeyişimizin en önemli nedeni biyolojik saatin öğünlerimizi düzenlemesidir. Akşam yemeğinde çok yesek bile sabah olunca yine karnımız acıkr ve kahvaltı etmek isteriz. Öğlen olunca midemiz kazanır ve genellikle hep aynı saatte acıkırız. Yemek düzenini sağlayan bu biyolojik saat yalnızca bir rastlantı olmayıp belirli bir amaca hizmet eder. Hangi saatte ne yediğimiz beden için çok önemlidir. Yani günlük kalori gereksiniminin öğünlere ve belirli bir saat aralığına göre düzenli olarak dağılması gerekir. Yapılan bir çalışmada günlük enerji gereksinimi 2000 kalori olan kişilerin yarısına bu miktar yalnızca sabah kahvaltısında öteki yarısına da öğleden sonra verilmiştir. Çalışmanın sonunda sabahları beslenen kişilerin, öğleden sonra beslenenlere göre haftada or-



talama yarım kilo verdiği ortaya çıkmıştır. Araştırmalar sabahları alınan enerjinin gün içinde daha çok kullanıldığını, öğleden sonra alınan enerjininse, depolandığını gösteriyor. Gün içindeki enerjiyi sağlamak için bedenimiz sabah kahvaltısında genellikle karbonhidrat içerikli yiyecekleri yeğliyor. Sabah saatlerinde yağlı ya da et içeren gıdaları istemeyişimizin altında yatan neden işte bu. Öğleden sonraysa bol proteinli ve yağlı gıdalar yeğleniyor. Protein ve yağlar bedende depolanarak gece boyunca sürecekle onarım işlemlerinde kullanılıyor. Bu nedenle akşam saatlerinde çok yemek yenmemesi gerekiyor. Gereken enerjiden fazlasının alınması durumunda, gıdalar yağ ve karbonhidrat olarak bedenimizde birikiyor, yani kilo alıyoruz. Biyolojik saatimiz bedenin bütün bu gereksinimlerini göz önünde bulundurarak yemek saatlerimizin belirlenmesinde, hatta öğünlerimizde ne yememiz gerektiği konusunda da bedenimize yardım ediyor. Kısacası yeme gereksinimi yalnızca kan şekereğimizin düşmesine bağlı değil, biyolojik saatimizin düzenlediği bir durum.

kış uykusuna yatar ve bahar gelip havalar ısınınca yaprakları yeniden yeşerir ve çiçek açmaya başlar. Ağaçlar hemen hemen hangi mevsimin geldiğini anlar ve bu mevsimde ne yapacaklarını bilirler. Bazen havalar ısınmasa bile baharın başında adeta kurulu bir saat gibi çiçek açarlar. Çiçeklerin hareketleri bile belirli bir saat düzenine göre olur. Jean Jacques Ortous de Mairan adlı bilim insanı, 1720'de mimoza yapraklarının

akşamüstü kıvrılıp sabah açıldığını gözlemlemişti. Bundan yaklaşık on yıl sonra bazı çiçeklerin yapraklarının şeklini ve duruş açısını günün belirli saatlerine göre ayarladığı gözlemlendi. Bu ritmik hareketler bitki türlerine göre değişir. Bazı bitkiler için çok az ışık yeterli olur ve bu bitkiler yapraklarını kısa süre için açar. Ötekilerse tam tersine daha çok ışık almak için uzun süre yapraklarını açık tutar. İsveçli biyolog Carl Linnaeus, 1751'de çiçekleri kullanarak bir bahçe saati yapmıştı. Her bitki günün ayrı saatinde ve hep aynı saatte çiçek açıyordu. Bitkilerin bu özeliğinden yararlanan Linnaeus, çeşitli bitkileri çiçek açma zamanına göre sıralayarak gün içinde saatin kaç olduğunu anlıyordu.

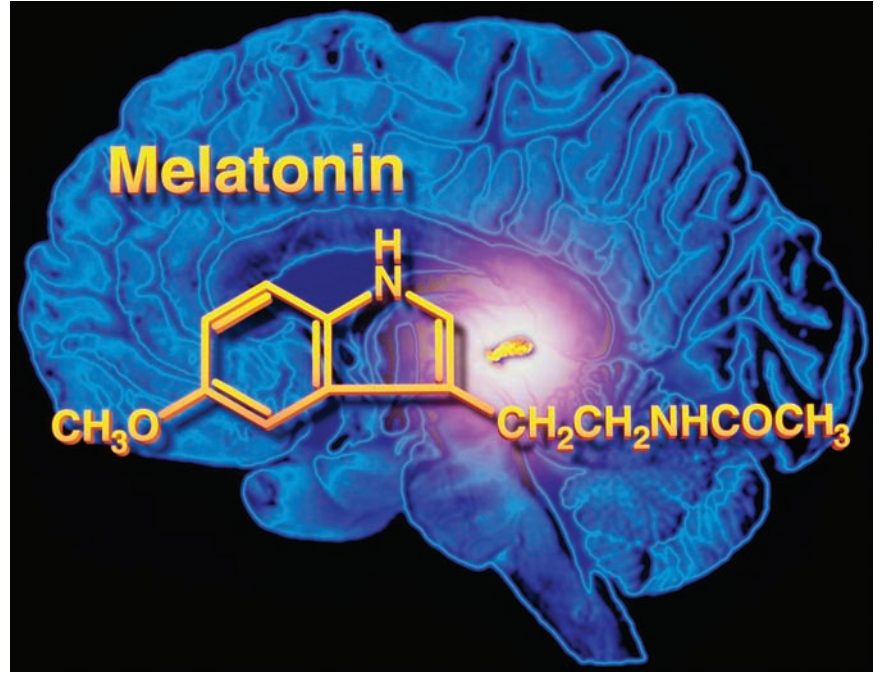
Çiçeklerin koku verme saati bile belirli bir ritme bağlıdır. Bazı çiçekler her akşam aynı saatte koku salar ve saati gelince de bu işleme son verirler. Bitkilerin ritmik hareketleri bitkinin türüne göre de değişir. Ancak, bu ritmik hareketler çevre koşulları değişse bile aynı şekilde sürer. Kısacası bitkilerin ne zaman ne yapmaları gerektiğini söyleyen birer biyolojik saatleri vardır. Bit-

kilerin biyolojik saati, güneş ışığından yeterince yararlanmak için büyük önem taşır. Ayrıca bu saat, bitkilerin çevre koşullarından kendilerini korumalarına, çiçek ya da meyve verebilmek için kendilerini hazırlamalarına da yardım eder. Yani biyolojik saat, bitkilerin hayatta kalması için geliştirilmiş önemli bir mekanizmadır. Bu mekanizmanın nasıl çalıştığı hâlâ tam olarak bilinmiyor.

Bitkilerdeki büyüme hormonu oksin günün belirli saatlerinde daha çok salgılanır. Bitkinin davranışlarını belirleyen ve büyümesini sağlayan bu hormonun salgılanışı belirli bir ritme göre olur. Bazı hücrelerdeki bazı genlerin günün belirli bir saatinde olmak üzere 24 saatte bir etkinleşmesi, öteki zamanlarda da kapanması biyolojik saati ayarlayan mekanizmanın temeli kabul edilir. Yapılan son çalışmalar, adenozin difosfat riboz (cADPR) adlı hücreler arasında sinyal taşıyan bir molekülün biyolojik saatin işleyişi için çok önemli olduğunu gösterdi. Bitkilerde bulunan TOC1 ve ZTL genleri biyolojik saatin hızını belirliyor. Bu genlerde ortaya çıkan değişiklikler biyolojik saatin hızını değiştiriyor. Örneğin, TOC1 genindeki bir hata, biyolojik saatin daha hızlı çalışmasına ve 20 saate inmesine yol açabiliyor. ZTL geninde yapılan bir değişiklikse bitkinin biyolojik döngüsünü 27 saate çıkartabiliyor. Bilim insanları, bu genleri değiştirerek bitkilerin istenen koşullarda üretilebileceğini belirtiyorlar. Bu sayede mevsime ve hava koşullarına bağlı olan sınırlı üretim engelinin aşılabileceğini düşünüyorlar.

## Melatonin

Melatonin hormonu, beynin alt merkezlerinde bulunan epifiz bezindeki pineolisit hücrelerde üretilir. Bu hücreler ışığa ve elektromanyetik dalgalara çok duyarlıdır. Elektromanyetik dalga yoğunluğu arttıkça da melatonin salgılanması azalır. Bu hormonun üretimi gece başlar, sabaha karşı durur. Melatonin salgılanması genellikle 21.00-22.00 arası başlar. Melatonin düzeyi 02.00-04.00 arasında en yüksek değerlerine ulaşır ve 07.00-09.00 arası sona erer. Gece ne kadar uzarsa, melatonin salgılanması da o kadar uzun sürer. Işık, hormon salgılanmasını baskılar. Melatoninin salgılanması mevsimlik değişiklikler de gösterir. Yazın daha geç



salgılanırken kışın üretim daha erken başlar. Günler uzadıkça üretim azalır, kısdaldıkça artar. Melatoninin üretimi yaşla hızlı bir artış gösterir ve ortalama 3-5 yaşlarında en yüksek noktaya ulaşır. Melatonin üretiminde ergenlik öncesi belirgin bir düşüş olur ve 35-40 yaşlarına kadar melatoninin üretimi değişmeden kalır. İleri yaşlarda melatonin üretiminde yine önemli düşüş olur.

Melatonin hormonunun temel görevi bedenin biyolojik saatini korumaktır. İnsan beyninde melatoninin başlıca birikim yerleri suprakiazmatik çekirdek ve pitüiter bezin pars-tüberalis denen bölgesidir. Bu bölgelerde melatoninin algılayıcıları bulunur. Melatonin hormonunun uyardığı algılayıcılar bu merkezlerin ritmik çalışmasını belirler. Bedendeki kimyasal tepkimelerin yan ürünü olarak oluşan zehirli atıklara karşı da bu hormonun koruyucu bir özelliği vardır. Melatonin yorgunluk ve isteksizlik gibi durumlara da yol açabilir. Sonbahar ve kış aylarında, havaların erken kararmasına ve gecelerin uzamasına bağlı melatonin salgısındaki artışım, bu mevsimlerde görülen depresyon sıklığıyla ilişkili olduğu düşünülüyor. Son yıllarda yaşlanmayı geciktirici etkisinden dolayı da bu hormonun üzerinde önemle duruluyor. Bu hormonla ilgili önemli buluşlardan biri de çocuklar üzerindeki olumlu etkisidir. Avrupa'da lösemili ve kanserli çocuklar üzerinde yapılan araştırmalar, melatoninin çokça salgılanmasının kanserden koruyucu

cu etkisi olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar melatonin hormonunun düzenli salgılanabilmesi için çocukların kesinlikle karanlıkta yatırılması gerektiğini söylüyor.

## Bakterilerde Biyolojik Saat

Yakın bir geçmişe, 20 yıl öncesine kadar, hiç kimse bakterilerin biyolojik saati olabileceğini düşünmüyordu. Bakterilerin çok kısa bir ömrü vardır; yarım saatle 4-5 saat arasında değişen sürelerde yaşarlar. Bakteriler ölmez, bölünerek çoğalırlar. Bilim insanları mavi-yeşil alg olarak da bilinen siyanobakterilerin gün ışığında fotosentez, geceleyse azot dönüşümü yaptığını görünce çok şaşırılmışlardı. Gün içinde klorofillerini kullanarak oksijen üreten bu bakteriler bilinen en eski yaşam biçimleridir. Tüm canlılar için gerekli olan azot döngüsü için de bakteriler yaşamsal önem taşır. Azot hücrelerin yapı taşlarından biridir. Azot olmadan yaşayamayız. Ancak azotun canlılar tarafından kullanılabilmesi için dönüşüm geçirmesi gerekir. Öteki canlılarda bulunmayan ancak siyanobakterilerde bulunan nitrojenaz enzimi sayesinde azot, başka canlıların da kullanabileceği şekle, yani nitrata dönüştürülür. Doğadaki nitrata bitkiler alır ve böylece azot bu bitkileri yiyen hayvanlara aktarılır. Bu sayede siyanobakteriler azot çevrimine önemli



katkıda bulunur. Nitrojenaz enzimi, oksijen varlığında derhal yıkıma uğrar. Bakterilerse bu sorunu biyolojik saatleri sayesinde kolaylıkla aşar. Gündüzleri oksijen üreten siyanobakteriler geceleri oksijen üretmeyip azot dönüştürür. Siyanobakterilerin neredeyse tüm işlevleri belirli ritimler doğrultusunda gerçekleşir. Bu bakterilerin biyolojik saati, gün ışımadan kısa bir süre önce bakterinin fotosentez için gerekli hazırlığını tamamlamasını sağlar.

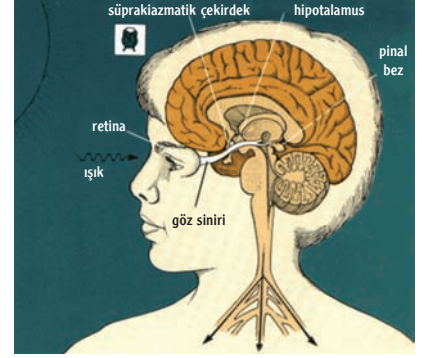
Bölünme dönemleri bile belirli zaman aralıklarıyla olur. Güneş ışığındaki morötesi ışınlar DNA'da kırılmalara yol açar. Bu da hücrenin genetik şifresini değiştirerek dengesini bozar. Bir hücreli canlılarda bu tür dış etkilerden korunmak için biyolojik saat devreye girer ve hücre bölünmesinin zamanını belirler. Siyanobakteriler güneş ışınlarının daha güç kazanmadığı sabah saatlerinde bölünür, öğlen saatlerindeyse bölünmeleri durur. Kısacası bakterilerin en uygun bölünme zamanını biyolojik saatleri belirler. Biyolojik saat bir hücreli canlıların yaşamlarını sürdürbilmeleri için gereken en önemli mekanizmalardan biri olarak görülüyor.

Bakteriler üzerinde yapılan deneyler insanlardaki biyolojik saat araştırmalarına ışık tutuyor. Bakterilerin genetik yapısını değiştirmek ve istenen genleri eklemek çok kolaydır. Biyolojik saati incelemek için kullanılan genlerden biri de lukiferaz genidir. Bu gen, lukiferaz molekülünün yapımını sağlar.

Lukiferaz bazı canlılarda parlamayı sağlayan bir proteindir. Yerleştirilen bu gen sayesinde bakteri topluluğu incelendiğinde, parlama çıplak gözle bile görülebilir. Günün belirli saatlerinde gözlenen bu parlama, biyolojik saatin ritmini gösterir. Bakteriler üzerinde yapılan çalışmalar sayesinde insanlardaki biyolojik saatin mekanizmasının daha iyi anlaşılacağı düşünülüyor.

## Biyolojik Saatin Mekanizması

Beyinde, hipotalamus adlı bölgenin sol ve sağ alt bölgesinde simetrik olarak bulunan ve gözlerimizin yaklaşık 3 cm arkasında yer alan suprakiazmatik çekirdeğin biyolojik saatin kumanda merkezi olduğu kabul ediliyor. Bu bölge göz sinirleriyle yakın ilişkide olup onlardan sürekli sinyal alır. Bedenimizdeki sistemler her 24 saatte bir yinelenen bir ritimde çalışır. Beyindeki ana saati oluşturan sinir hücrelerinde yapılan araştırmalar, bu ritmin hücrelerde üretilen bazı özel moleküller sayesinde oluştuğunu ortaya çıkardı. 1997'de Joseph S. Takahashi adlı bir bilim insanı, meyve sineklerinde yaptığı çalışmada clock adı verilen geni buldu. Bu genin kodladığı proteine de CLOCK adı verildi. Daha sonra yapılan tüm çalışmalar, bu proteinin biyolojik saatin ritmini belirlemede çok önemli bir rol oynadığını ortaya koydu. CLOCK'la bir-



### Biyolojik Saatin Kumanda Merkezi

Beyinde, hipotalamus adlı bölgenin sol ve sağ alt bölgesinde simetrik olarak bulunan ve gözlerimizin yaklaşık 3 cm arkasında yer alan suprakiazmatik çekirdek, biyolojik saatin kumanda merkezi olarak kabul ediliyor.

likte çalışan ve BMAL1 olarak adlandırılan ikinci bir protein de biyolojik saatin temel kurucusudur. Birlikte hareket eden CLOCK ve BMAL1, hücre çekirdeğinde bulunan ve başlıcaları Per ve Tim olmak üzere bir dizi geni etkinleştirir. Bu genler çalışmaya başlayınca taşıdıkları bilgiyi, mesajcı RNA'lar aracılığıyla hücrenin içine (sitoplazmaya) gönderirler. Bu bilgi sayesinde hücre içinde PER ve TIM proteinleri yapılır. Gündüz hava aydınlıkken bu proteinlerin yapımı artar. Bu proteinler belli miktarlarda üretildikten sonra, akşamüstüne doğru en üst düzeye ulaşır. Bunun üzerine PER ve TIM yeniden hücre çekirdeğine geri dönerek CLOCK ve BMAL1 moleküllerini kodlayan genleri durdurur. Böylece hücredeki PER ve TIM miktarı azalmaya başlar. Bu dönem geceye karşılık gelir. Sabaha karşı bu miktar en alt düzeye gelince CLOCK ve BMAL1 molekülleri yeniden artmaya ve yine PER ve TIM üretilmeye başlar. Bu döngü ritmik olarak böyle sürer. Kısacası beynimizdeki biyolojik saat PER ve TIM moleküllerinin üretimini gündüz, parçalanmalarınıysa gece sinyali olarak algılar. Bu üretim ve parçalanma işlemleri ritmik bir sırayla, her 24 saatte bir yinelenir ve tıpkı bir çalar saat gibi düzenli olarak işler. Moleküllerin yapım ve yıkım işlemi her gün aynı saatte olur ve biyolojik saatin düzenli çalışmasını sağlar. Son yıllarda Michael Rosbash adlı bir bilim insanının yaptığı çalışmalar memeli hayvanlarda da aynı mekanizmanın olduğunu ancak bu mekanizmada farklı moleküllerin görev aldığını gösterdi. Memeli hayvanlarda, meyve sineklerinde bulunan CLOCK/BMAL1

## Biyolojik Saat Merkezi

Gerçek saat keşfedilmeden binlerce yıl önce insanlar biyolojik saati kullanıyorlardı. Uyanmak, beslenmek ve avlanmak için insanları yönlendiren tek saat, biyolojik saattir. Bu saatin hangi merkezden yönetildiği yüzyıllar sonra anlaşıldı. Beynin içinde, orta alt bölgede bulunan ve 20.000 sinir hücresinden oluşan bir merkez biyolojik saati düzenler. Suprakiazmatik çekirdek denen bu merkez, göz sinirlerinin birbirini çapraz geçtiği bölgenin hemen üzerinde yer alır. Suprakiazmatik çekirdek, gözden gelen bilgileri doğrudan alır. Işık sinyalleri bu merkezin etkin duruma geçmesinde önemli bir rol oynar. Gün ışığını algılayan sinirler bilgiyi bu merkeze ulaştırarak kişinin uyanmasını sağlar. Bu çekirdek 1 cm<sup>3</sup>'ün dörtte biri kadar alanı kaplar. Yeni doğanlarda bu merkez gelişmediği için bebeklerde bedenin işlevlerinde belirgin bir ritim

bulunmaz. Çok yaşlı insanlarda da bu çekirdekteki sinirlerin ölmesine bağlı olarak biyolojik saat bozulmaya başlar.

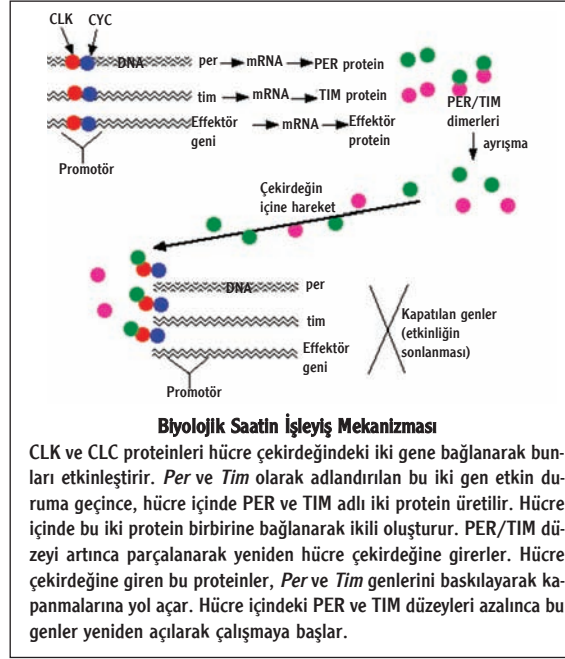
Suprakiazmatik çekirdekteki hücrelerin belirli bir ritmi var. Beynin dışına çıkartılıp laboratuvar ortamında yetiştirilseler bile, bu hücreler 24 saate bir yinelenen ritmik işlevlerini kaybetmez. Bu hücreler gözlerin dibinde bulunan çok özel hücrelerden sinyal alır. Son yıllarda keşfedilen bu hücrelere melanopsin ganglion hücreleri deniyor. Bu hücreler parlaklığı algılayarak bedendeki kimyasal olayların 24 saatlik ritmini ayarlamaya yardım ediyor. Son yıllarda bulunan ve orfanin adı verilen bir molekül, ışığın suprakiazmatik çekirdek üzerindeki uyarıcı etkisini baskılıyor. Beden saatini düzenleyen en üst merkez olan suprakiazmatik çekirdeğe ek olarak kendi biyolojik saati olan yüzlerce sistem bulunuyor.

ikilisine karşılık CLK/CYC ikilisi bulunur ve bu molekül birleşimi Per ve Tim genlerini harekete geçirir. Araştırmacılar, biyolojik saatle ilgili temel mekanizmalar ve etkilenen genler anlaşılrsa da daha birçok genin çalışmasının saat genlerinin kontrolünde olduğunu söylüyor. Kırk yıldır bazı canlılar üzerinde yapılan çalışmalarda, biyolojik saat genlerinin kontrol ettiği genlerin sayısının toplam 16 olduğu sanılıyordu; bugün bu sayının 295 olduğu biliniyor.

## Stres Hormonu ve Biyolojik Saat

Bedenimizdeki bazı hormonların salgılanma zamanı da biyolojik saate göre ayarlanır. Bunların başında da kortizol gelir. Kortizol böbrek üstü bezlerinde (adrenal) üretilir. Kortizolun yapımı, beynin alt bölümünde bulunan pitüiter bezin ön tarafından salgılanan adrenokortikotropik hormon (ACTH) tarafından uyarılır. ACTH'nin üretimini de hipotalamusun salgıladığı kortikotropin salgılatıcı hormon düzenler. ACTH ve buna bağlı salgılanan kortizol üretimi günün belirli saatlerinde artar, öteki saatlerde azalır. Bu günlük değişime diüurnal ritim denir.

Kortizol, stres hormonu olarak bilinir. Stres durumlarında kan dolaşımını, şeker düzeyini ve hücrelerin tepkilerini düzenler. Kortizol yağ ve proteinlerin yıkımına yol açar, karaciğerde



şeker yapımını artırır, kan basıncını yükseltir. Kısacası bedeni gerilimli ve tehlikeli durumlara (dış saldırılar, darbeler, yaralanmalar ya da zorlu görevler) hazırlar. Serumda bulunan kortizol düzeyi gün içinde ritmik bir değişim gösterir. En yüksek düzeyine sabah erken saatlerde, en düşük düzeyineyse gece, uykuya daldıktan birkaç saat sonra ulaşır. Aydınlik-karanlık döngüsünün bu ritmi etkilediği düşünülüyor. Dış ortamın ışık düzeyine ilişkin bilgi, göz sinirleri yoluyla hipotalamusta bulunan suprakiazmatik çekirdeğe iletilir. Bu merkez her gün aynı saatlerde kortizol salımını artırıp azaltır. Yalnızca ge-

ce-gündüz farkı değil bazı sıra dışı durumlar da kortizol düzeyini etkiler. Depresyon, kan şekeri düşüklüğü, hastalıklar, ateş, yaralanmalar, ameliyat, korku, acı, aşırı soğuk ya da sıcak ve fiziksel zorlanma kandaki kortizol düzeyini artırır.

## Biyolojik Saatin Ayarı

Tüm canlılardaki biyolojik saatin işleyişinin, gece-gündüz farkı ya da mevsim değişikliğiyle yakından ilişkili olduğu anlaşılıyor. İnsan bedeninde

deki birçok işlev 24 saatlik zaman aralıklarıyla oluşur (sirkadyan ritim). Bu da dünyanın kendi eksenindeki dönüş süresine karşılık gelir. Son yıllara kadar insan bedenindeki günlük ritmin, dünyanın kendi eksenindeki dönüşüyle uyumlu şekilde tam olarak 24 saat olduğu düşünülüyordu. Ancak Harvard Üniversitesi'nde yapılan çalışmalar biyolojik saatin yaklaşık 24 saat 11 dakika olduğunu gösterdi. Dr. Charles Czeisler'e göre insanın biyolojik saati çok düzenli çalışıyor ve dünyanın dönüş süresinin kontrolünde değil. Bilim insanları değişik yaşlardaki kadın ve erkekler üzerinde yaptıkları bir çalışmada yapay ışık ortamı oluşturularak bir günü 28 saate çıkarttılar. Her 28 saatte bir gece ve gündüz yaratarak, kandaki hormon düzeylerini, beden sıcaklığı ve kan basıncını izlediler. Gün süresi 28 saate bile çıkartılsa, beden işlevlerinin her 24 saat 11 dakikada ritmik olarak yinelenmediğini gözlemladiler. Yani kan basıncı ya da beden sıcaklığındaki iniş ve çıkışlar, dış ortamın saatine göre değil kendi bildiği saate göre hareket ediyor. Biyolojik saat döngüsü dünyanın dönüşünden biraz daha uzun sürdüğü için bilim insanları beynin her gün bu saati yeniden ayarladığına, yani sıfırlayarak yeniden başlattığına inanıyor. Çalışmalardan çıkan bir başka şaşırtıcı sonuç da gençlerin ve yaşlıların biyolojik saatleri arasında bir fark olmaması. Önceleri yaşlandıkça biyolojik saatin hızlandığına inanılıyordu. Ancak son çalışmalar bunun doğru olmadığını gösterdi.

## Kronobiyoloji

Biyolojik ritimlerin sürelerini inceleyen bilim dalına kronobiyoloji denir. Bedendeki kimyasal olayları düzenleyen biyolojik saat, ilgili organa ve işleve göre saatlik, günlük, aylık ya da mevsimlik ritimler izler. Oluşturdukları ritmin süresine göre biyolojik saatler çeşitli sınıflara ayrılır. Bir günden daha kısa sürelerde yinelenen olaylara "ultradyan ritim" denir. Sinir sistemindeki hücrelerin belirli aralıklarla sinyal göndermesi, kalp atışlarının ritmi, uyku döngüsü (REM uykusu ve derin uyku evreleri) ultradyan ritime birer örnek olarak gösterilebilir. Sirkadyan ritim yaklaşık bir gün arayla birbirini yineleyen olaylara denir. Uyku ve uyanıklık düzeni, bazı hormonların salgılanması hatta dışkılama zamanının belirlenmesi bile sirkadyan ritim sayesinde olur. İnfradyan ritimse bir günden çok aralıklarla yinelenen olaylara verilen ad-

dır. Kadınların 28 günde bir âdet görmesi buna en güzel örnektir. Her ayın belirli günlerinde bazı hormonlar salgılanarak üreme organlarında çeşitli değişikliklere yol açar. Bu aylık ritmik olaylar zinciri yıllarca sürer. Bu tür ritimler yıllık da olabilir. Her yıl aynı zamanda görülen olaylara en çarpıcı örnek kuşların göç etmesi ya da bazı hayvanların kış uykusuna yatmasıdır. Kış uykusuna yatan hayvanlar üzerinde yapılan deneyler biyolojik saate ilişkin çarpıcı bilgiler vermiştir. Doğal yaşam alanlarından uzaklaştırılarak farklı deneysel koşullar altında tutulan hayvanlar, doğal yaşamda olduğu gibi çok düzgün bir kış uykusu ritmini sürdürürler. Yılın belli bir zamanında uykuya dalıp, her seferinde aynı zamanda uyanırlar. Bir yıla kurulmuş bu biyolojik saat hiç şaşmadan çalışır.

## Biyolojik Saatin Yararları

Canlılarda biyolojik saatin varlığı yalnızca bir rastlantı değildir; çünkü o yaşamın sürekliliği için çok önemli bir kontrol mekanizmasıdır. Biyolojik saat, çevreyle uyum içinde yaşayabilmemiz için bir dizi bedensel olayı başlatan çarlar saattir. Beynin içindeki ana kumanda merkezinden ayrı olarak organların kendilerine özgü saatleri de vardır. Örneğin, kalbimiz ortalama olarak dakikada 80 kere kasılıp gevşer. Çevre koşullarına, günün saatine ve bedenin gereksinimlerine göre bu sayı değişir. Uyku ve uyanma zamanı da biyolojik saatin denetimindedir. Beyinden salgılanan melatonin hormonu uykumuzun gelmesine yol açar. Böylece beden dinlenme zamanının geldiğini anlar. Gece boyunca dinlenen ve onarılan beden sabah olduğunda biyolojik saatimizce

uyandırılır. Bedenin gıda alımı da bu saatle denetlenir. Zamanı gelince mide-miz kazanır, asit salgısı artar ve mide sindirime hazırlanır. Biyolojik saat yalnızca günlük bedensel işlevlerin ritmini belirlemekle kalmaz, bütün bir yıl boyunca ona ne yapması gerektiğini de söyler. Canlının ne zaman kış uykusuna yatacağı, ne zaman başka yerlere göç edeceği ve hatta ne zaman çiftleşeceğini de bildiren biyolojik saattir. Beden ritminin belirlenmesi canlıların hayatta kalma şansını artırır. Örneğin, güneş ışığından elde edilen enerjiyle hayatta kalan canlılar için fotosentez zamanının doğru belirlenmesi çok önemlidir. Kas gücü çok olan kuvvetli bir hayvanın gece uyuması ve gündüz uyanması, o hayvanın avlanabilmesi için gerekli bir mekanizmadır. Tam tersine, zayıf çelimsiz hayvanların gündüz saklanıp uyumaları, gece olduğunda uyanıp kendilerine yem aramaları da

avcılardan korunmanın yoludur. Bedendeki kimyasal tepkimelerin biyolojik saat eşliğinde düzenlenmesi enerji tasarrufu da sağlar. Organlar sürekli aynı tempoda çalışmak yerine gerektiği kadar çalışır. Gece uyuduğumuzda böbreklerimiz daha az idrar üretir, bağırsaklarımız çok az çalışır, kan basıncımız düşer. Bu sayede beden enerji tasarrufu yapar ve onarım için gereken zamanı bulur. Bedenin ritmi bozulduğundaysa önemli sağlık sorunları ortaya çıkabilir.

## Kış Depresyonu

Birçoğumuz, sonbahar ve kış ayları gibi havaların genellikle kapalı olduğu dönemlerde moralimizin biraz bozuk olduğunu, durgunlaştığımızı ve karamsar bir havaya girdiğimizi fark etmişizdir. Yapılan araştırmalar, melankoli ya da depresyon gibi psikolojik bozukluk-

## Yaşamın Ritmi: Bedenimizin Günlük Mesaisi

Biyolojik saat, insan bedeninde olan birçok olayın ritmini belirler. Bu şema, sabah kalkıp öğlen yemek yiyen ve akşam uyuyan bir insanın günlük döngüsünü gösteriyor. Günlük beden ritmi, gece ve gündüzle paralellik gösterse de kişisel farklar, ortamın sıcaklığı, egzersiz, stres gibi unsurlar bunu etkileyebilir.

24.00 Gece yarısı. Uykunun ilk evresi başlıyor.

01.00 Beden kendini uykuya programlıyor. Dikkat azaldığından bu saatte çalışanların hata yapma olasılığı, iş ve trafik kazaları artıyor.

02.00 Derin uyku. Melatonin en yüksek düzeyde. Beden soğuğa karşı aşırı duyarlı oluyor. Görme duyusu ve refleksler zayıflıyor. Gece yapılan trafik kazalarının çoğu bu saatte oluyor.

03.00 Melatonin salgılanması azalıyor. Kişide kararsızlık ve melankolik hissetme artıyor. İntihar vakaları bu saatte çok görülüyor.

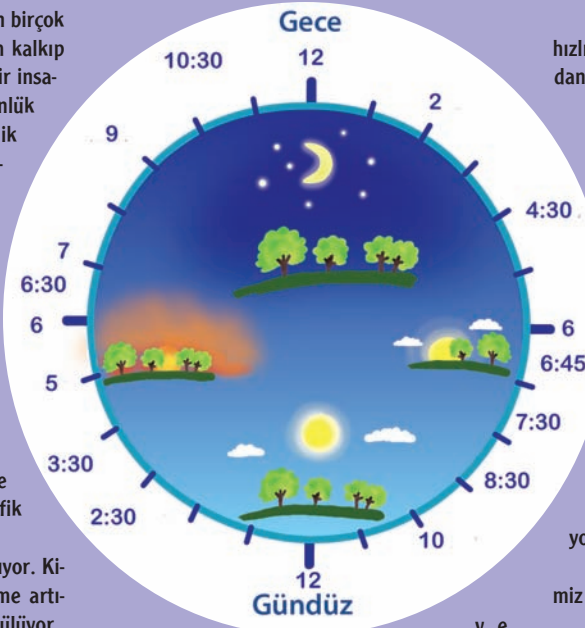
04.30 Beden sıcaklığının en düşük olduğu saat.

05.00 Erkeklik hormonu çok salgılanıyor. Stres hormonları artmaya başlıyor ve kaybolan enerji geri geliyor.

06.00 Kortizon salgılanması artıyor, beden uyanmaya başlıyor. Metabolizma hareketlenerek günün işleri için enerji ve proteinleri hazırlamaya başlıyor.

06.45 Kan basıncında ani yükselme.

07.00 Beden tüm gücünü daha toplayamadığından spor yapmak önerilmiyor. Sabah erken saatlerde yapılan yorucu sporlar kalbe



11.00 Beden artık forma girdi. Beynimiz hızlı çalışıyor, özellikle hesap işleri zorlanmadan yapılıyor.

12.00 Öğle zamanı. Artık karnımız acıkıyor, dikkatimiz azalıyor, midedeki asit miktarı artıyor.

13.00 Beden formdan düşmeye başlıyor, verimlilik azalıyor. Sindirim başladığı için dolaşımdaki kanın büyük bölümü bağırsakların çevresinde.

13.30 Kan basıncı düşüyor, kendimizi bitkin hissediyoruz.

14.30 Çevre koşullarına en yüksek uyum.

15.00 Enerjimiz geri geliyor. Belleğimiz tam formunda. Sabahkinden az olmakla birlikte ikinci verimliliğe yaklaşıyoruz.

15.30 En hızlı tepki dönemi, reflekslerimiz hızlı.

16.00 Kalp-damar sisteminin verimliliği çok yüksek, kas gücü dorukta.

17.00 Organların etkinliği üst düzeyde. Kuvvetimiz artıyor. Spor için en iyi saat.

18.30 Kan basıncı en yüksek seviyeye ulaşılıyor.

19.00 Beden sıcaklığının en yüksek olduğu saat.

21.00 Melatonin salgılanması başlıyor.

22.30 Bağırsak hareketleri yavaşlıyor.

23.00 Dinlenme saati. Bedende stres hormonu salgılanması duruyor. Sakinleşip gevşiyoruz. Kan basıncı ve beden sıcaklığı düşüyor.



ların görülme sıklığında genellikle kış aylarında artış olduğunu gösteriyor. Kısacası havalar ve mevsimler ruhsal durumumuzu önemli ölçüde etkiliyor. İşte bu durumun nedeni de yine biyolojik saatimizdir. Kış depresyonu, öteki adıyla “mevsimsel duygulanım bozukluğu”, sonbahar ve kış aylarında görülen, aşırı uyuma isteği, halsizlik, moral bozukluğu ve kilo almaya yol açan iştah artışıyla kendini gösterir. Sürekli bir kaygı, cinsel istekte azalma, umutsuzluk ve yaşam enerjisinde önemli bir azalma görülür. Kişi kendini uyumaya ve yemeye verir. Bu da kış aylarında kilo alınmasına neden olur. Kış depresyonunun yol açtığı yakınmalar, insan ilişkilerinin bozulmasından, işimizi iyi yapamamaya, hatta intihara kadar varan duyu ve davranış bozukluklarına yol açabilir.

Kış depresyonunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, melatonin düzeylerindeki artıştan kuşkulananıyor. Karanlık havalarda, günlerin kısa, gecelerin uzun olduğu mevsimlerde, melatonin daha çok salgılanır. Aşırı melatonin, melankoliye yol açar. Bedenin biyolojik saat kontrol merkezi olan suprakiazmatik çekirdek, göz sinirleri yoluyla sürekli dış ortam hakkında bilgi alır. Karanlık olduğunu fark eden merkez, pineal beze sinyal göndererek melatonin üretilmesini emreder. Aydınlightaysa tam tersine melatonin üretimi azalır. Buna karşılık serotonin adlı bir başka hormonun üretimi artar. Kısacası beyindeki melatonin düzeyi karanlıkta artarken aydınlıkta serotonin düzeyi artar. Yapılan çalışmalar depresyon geçirenlerde serotoninin azaldığını ve melatoninin arttığını gösteriyor. Ayrıca dopamin ve nor epinefrin hormonlarının da depresyon geçirenlerde azaldığı biliniyor.

Bu hastalığın tedavisinde en sık kullanılan yöntemlerden biri ışık tedavisidir. Dr. Jean-Etienne Esquirol 1845’te, depresyon geçiren hastalarını kış aylarında sıcak Akdeniz ülkelerine göndererek tedavi ediyordu. Yine 19. yüzyılda bir gemi kaptanı, gemideki tayfaların moralini yükseltmek ve enerjilerini artırmak için onlara her gün güçlü bir ışık tutuyordu. Günümüzde de en sık kullanılan yöntemlerden biri olan ışık tedavisinde kişiye oldukça parlak bir ışık tutulur. Haftanın belirli günlerinde bir program eşliğinde yapı-



lan bu tedavinin nisan ayına kadar sürmesi önerilir. Tedavinin yarım bırakıldığı durumlarda depresyon belirtileri yeniden başlayabilir.

“Eksi iyon tedavisi” de bir başka yöntemdir. Ortamdaki eksi yüklü, yani fazla elektron içeren parçacıkların insanlarda huzursuzluktan kaynaklanan yakınma durumunu azalttığı düşünülüyor. Ortama eksi iyon veren hava temizleme aygıtları bu sayede ortamdaki artı yüklü toz parçacıklarına bağlanarak onların yere inmelerini sağlıyor. Bu aygıtların insan psikolojisi üzerindeki etkilerini fark eden bilim insanları, negatif iyonları kış depresyonunun tedavisinde kullanmaya başladı. Çevreye negatif iyon yayan rüzgâr, hareket eden su ve güneş ışınları da depresyon yakınmalarını azaltıyor. Kış depresyonunun tedavisinde kullanılan bir başka yöntem de yapay olarak şafak ve gün batımı oluşturulması. Bu yöntem yaz aylarındaki güneşin doğuşunu ve batışını yapay olarak oluşturup kişinin ruhsal durumunu düzeltmeyi amaçlıyor. İlginc bir başka tedavi yöntemi de cilde ışık uygulanmasıdır. Yalnızca gözümüzün değil, insan derisinin de ışığı algıladığına ilişkin bulgular var. Bedene verilen kuvvetli ışık sayesinde kış depresyonu tedavi edilebiliyor. Kış depresyonundan korunmak için bazı önlemler alınması gerekir. Olabildiğince güneşte kalmak, pencereye yakın aydınlık yerlerde oturmak, yürüyüş yapmak ve kış tatilini güneşli bir bölgede geçirmek alınacak önlemler arasındadır.

## Hastalıklar ve Biyolojik Saat

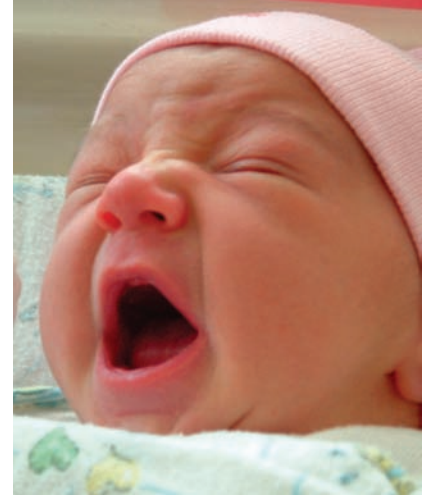
Bedendeki birçok kimyasal olayın belirli bir saati vardır. Uykumuzun gelmesi, uyanmamız, karnımızın acıkması gibi işlevler büyük ölçüde biyolojik saatimizin denetimindedir. Yalnızca normal işlevler değil, bedenimizde ortaya çıkan düzensizlikler ya da hastalıklar da belirli bir zaman çizelgesini izler. Yani hastalıkların da bir saati vardır. Grip olduğumuzda geceleri ateşimizin daha çok yükselmesi ve bir yerimizi yaraladığımızda geceleyin ağrının artması hastalıkların da ritmi olduğunu gösteren örneklerdir. Yapılan araştırmalar, yaşamı tehdit eden birçok acil durum belirgin saat çizelgelerinin olduğunu gösteriyor. Kandaki ürik asit fazlalığına bağlı olan gut hastalığı, mide ülseri ve safra kesesi ağrıları genellikle gece oluyor. Akciğer yetmezliği, kalp yetmezliği ve astım atakları da geceleri daha kötüleşiyor. Ani bebek ölümü, alerjik nezle ve romatizmalı ağrıların sıklığı gece boyunca artıyor ve sabaha karşı doruk noktaya ulaşıyor. Migren ağrıları, uyku sırasındaki hızlı göz hareketleri tarafından tetikleniyor. Bu nedenle REM uykusunda ağrılar artıyor. Sabaha karşı, uyandıktan sonra da migren ağrıları çok şiddetli oluyor. Kalp ağrısı, kalp ritmindeki bozulmalar, kalp krizi ve yüksek tansiyon atakları genellikle sabaha karşı görülüyor. Depresyonun belirtileri sabah artıyor. Kas ve eklem ağrıları gün içinde artış



gösterip öğleden sonra dayanılmaz hal alıyor. Mide kanaması ya da delinmesi en sık öğleden sonraları görülüyor. Bazı epilepsi (sara) nöbetleri uykunun belirli aşamalarında tetikleniyor. Bu hastalar özellikle uyku-uyanıklık arasındaki dönemlerde nöbet geçiriyorlar. Hastalıkların tedavisinde, onların izlediği biyolojik ritimlerin bilinmesi ve göz önünde bulundurulması da çok önemlidir. Kronoterapi adı verilen bilim dalı hastalıkların kendine özgü ritmine göre tedavi şemasını belirler. Örneğin, sabaha karşı artan kalp hastalıkları için tedavinin bu saatlere odaklanması, öğleden sonra olan mide kanamaları için ülser ilaçlarının düzenlenmesi kronoterapinin temelini oluşturur.

## Uykunun Ritmi

Bedendeki birçok biyolojik olay gibi uykunun da belirli bir ritmi var. Biyolojik saatin denetiminde olan uyku düzeni kişiye özgü farklar gösterse de genellikle durağan bir düzen içinde işler. Uykuyu düzenleyen bölge de yine suprakiazmatik çekirdektir. Bu merkezden gönderilen sinyaller uykunun düzenlenmesi için çok önemlidir. Ancak beden yorgunluk ve uykusuzluk durumu, kısaca bedensel gereksinimler de uyku zamanını belirleyen etkenlerin arasındadır. Uykuyu kontrol eden biyolojik saat ikiye ayrılır. Her 24 saatte bir devreye giren sirkadyan ritim ve daha kısa aralıklarla çalışan ultradyan ritim. Sirkadyan ritim 24 saatte bir uy-



kumuzun gelmesini ve uyanmamızı sağlar. Ultradyan ritimse gece boyunca süren derin ve hafif uyku düzenini belirler. Bir başka deyişle sabaha kadar 90-120 dakika arayla birbirini izleyen, REM ve REM-olmayan uykunun ritmini de biyolojik saat belirler. Biyolojik saatin çalışmasında ve uyku denetiminde ışığın da önemi vardır. Göz dibindeki hücrelerce algılanan ışık glutamat denen bir molekülün salgılanmasına yol açar. Karanlıktaysa melatonin salgılanır, uyku gelir ve bedenin gece ritmi başlar. Gün içinde bedende biriken adenozin adlı molekül de uykuyu başlatabilir. Kafein, adenozinin bağlandığı algılayıcıları kapatarak uykuyu kaçıırır. İnterlökin-1 ve prostaglandin D2 ile hipotalamustan salgılanan GABA molekülleri de uyku getirir. GABA uyanıklığı sağlayan serotonin ve noradrenalin moleküllerini baskılar. Asetilkolin adlı bir molekülse REM uykusuna geçişi sağlar. Serotonin, noradrenalin ve histamin adlı hormonlarsa uyanıklığa yol açar. Bu hormonların düzeyleri uyku sırasında önemli oranda düşer. Uyuduktan yaklaşık 90 dakika sonra bu hormonların düzeylerinde ani bir düşüş olur ve kişi REM uykusuna geçer. Yeni bulunan bir hormon olan oreksin de uyanıklığı sağlar. Bu hormonun salgılanmasını da biyolojik saat denetler. Uykudan uyanmaya geçişi sağlayan bu hormon, uyanma sırasındaki kan basıncı ve beden sıcaklık değişimlerini de düzenler. Uyanıklığa yol açan bir başka molekül de histamindir. Beynin uyanıklık durumuna geçmesini sağlayan bu molekül, REM uykusu sırasında oldukça azalır.

Biyolojik kumanda merkezi, beyindeki adenozin, asetilkolin, histamin,

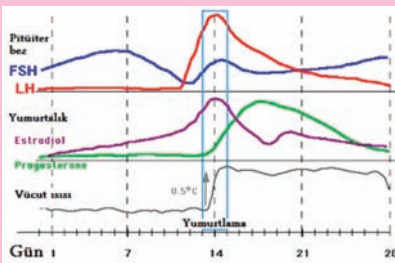
## Kadınlarda Biyolojik Saat

Biyolojik saatin insan vücudundaki etkilerine en çarpıcı örneklerinden birisi kadınlarda her ay görülen âdet kanamaları. Bazen düzeni bozursa da, çoğunlukla çalar saat gibi 28 günde bir görülen bu olay 8-12 yaşlarında başlıyor ve yıllar boyunca aynı ritimde devam ediyor. Düzenli çalışan bu saat ortalama 49 yaşında duruyor ve bu döneme, yani saatin durduğu noktaya menopoz deniliyor.

Beyinden salgılanan bazı hormonların etkisiyle, her ay kadınlarda yumurtlama meydana geliyor. Eğer yumurta döllenmezse, bozulmaya uğruyor, östrojen ve progesteron hormonlarının seviyeleri düşerek rahim iç duvarının dökülmesine yol açıyor. Kanama şeklinde görülen bu olaya "menstruasyon" deniliyor ve gebeliğe hazırlanmış olan rahimin, gebelik olmaması üzerine kendini temizlemesi olarak kabul ediliyor. Ortalama 5 gün süren kanama süresinden sonra rahim, beyinden salgılanan hormonların etkisiyle tekrar gebeliğe hazırlanıyor. Beyinde bulunan pitüiter bezden salgılanan FSH, östrojen ve progesteron uyararak, yumurta gelişmesine yol açıyor. Yumurtalar gelişirken östrojen salgılamaya baş-

lıyor. Kadınlık hormonu olarak da bilinen östrojen, rahim iç duvarının kalınlaşmasını sağlıyor. Bu döngünün ortalarına doğru, pitüiter bezden salgılanan LH adlı hormon yumurtlamaya yol açıyor. Yumurta, tüplere girerek rahime doğru ilerliyor. Hamile kalmak için uygun zaman bu günler oluyor. Olgunlaşan yumurta, progesteron diye başka bir hormon salgılıyor. Bu hormon da rahimin olgunlaşmasına yardım ediyor. Böylece rahim, gebeliğe hazır hale geliyor. Eğer gebelik olmazsa, bu hormonların seviyesi tekrar düşerek âdet kanamasını başlatıyor.

Son derece düzenli çalışan bu saat, insan neslinin devamı için hayati öneme sahip. Üreme, biyolojik saatin kontrol ettiği en önemli işlemlerden birisi olarak kabul ediliyor. Bu saat, bazı hormonların seviyelerini düzenli aralıklarla değiştirirken, vücutta birçok ritmik değişikliğe yol açıyor. Sadece yumurtalıklar ve rahmi etkilemekle kalmayıp, beden sıcaklığını, hatta kişinin psikolojik durumunu dahi etkiliyor. Yumurtlama zamanında kadının beden sıcaklığı yaklaşık yarım derece artıyor. Saat gibi işleyen bu düzenin bozulması da vücut dengesini olumsuz etkiliyor. Düzenin tekrar geri gelmesi için, yani saatin tekrar kurulabilmesi için hormon tedavileri veriliyor. Biyolojik saatin belirlediği bir zamandaysa menstruasyon döngüsü bitiyor ve kadının üreme yeteneği kayboluyor. Menopoz denilen bu durum zamanı, kanda bakılan bazı hormon düzeyleri sayesinde belirlenebiliyor. Yapılan yeni çalışmalar sayesinde, FSH, anti-mülleryan hormon (AMH) ve inhibin B adlı hormon düzeylerini kullanarak menopoz zamanını yıllar önce belirlemek mümkün. Örneğin, anti-mülleryan hormon düzeyleri, kadınlar menopoza girmeden 5 yıl önce neredeyse ölçülemeyecek düzeylere düşüyor.



Pitüiter bezin ön tarafından salgılanan hormonlar her ay belirli günlerde tepe seviye yaparak yumurtlama ve âdet kanamalarına yol açıyor. Son derece düzenli çalışan bu saat, kadınların 28 günde bir âdet kanaması görmesine yol açıyor.

## Jet Lag

“Jet lag”, uçakla yapılan ve beşten çok zaman diliminin geçildiği uzun yolculuklardan sonra saat farkından dolayı ortaya çıkan rahatsızlık olarak tanımlanıyor. Uçak yolculuklarında kısa zamanda uzun mesafeler kat edilir. Kişinin biyolojik saati, gidilen ülkenin coğrafi saatine, gece-gündüz farkına, uyku, yeme ve çalışma saatlerine uyum sağlamada zorlanır. Bu da bedende bazı uyumsuzlukların ortaya çıkmasına yol açar. Yalnızca çok uzun yolculuklar değil, uzun süre uykusuz kalıp ertesi gün yine yavaş tempoda işe başlamak, uzun süre uykusuz araba kullanmak gibi etkinlikler de jet lag benzeri şikayetlere neden olabilir.

Jet lag'e yol açan temel unsur, melatonin salgılama ritminin bozulmasıdır. Biyolojik ritmin düzenlenmesindeki temel hormon olan melatoninin salgılanması gece-gündüz farkından etkilenir. Normal koşullarda melatonin salgılanması saat 22:00 dolayında başlar ve 08:00 sıralarında durur. Uzun mesafe yolculuğu nedeniyle gece-gündüz saatleri değiştiğinde, bir süre için melatonin salgılanması yerel saate ayak uyduramaz. Bunun sonucunda bedenin dengesi geçici bir süreyle bozulur. Gidilen yerde gece olsa da beyin hâlâ gündüz ritmiyle çalışır ve melatonin salgılanması başlayamaz. Bu nedenle uykumuz gelmez ve herkes uyurken biz uyanık kalırız. Buna karşılık sabaha karşı melatonin salgılanır ve yavaş yavaş uykumuz gelir, beden dinlenmeye hazırlanır. Gecenin ortasında acıkırız, öğlen saatinde

hiç iştahımız olmaz. Gece kendimizi enerjik hissederken öğleden sonra tümüyle bitkinleşiriz. Kısacası bedenimiz için her şey tepetaklak olur.

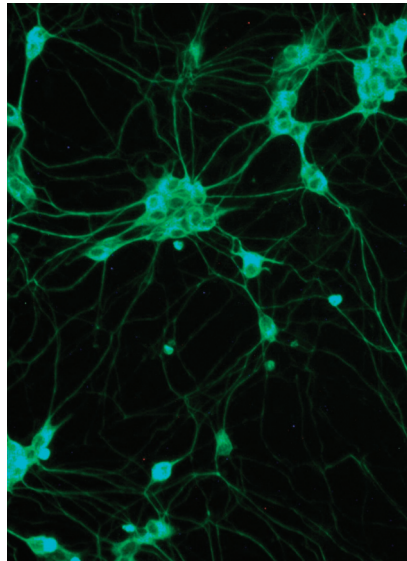
Jet lag belirtilerinin arasında uykusuzluk, yorgunluk, iştahsızlık, hazımsızlık, bağırsak bozukluğu, zihinsel ve fiziksel performans kaybı, zaman ve uzaklık algısı bozukluğu, tepki zamanının uzaması, yargı ve bellek kusurları, bulanık görme, bedensel ağrılar ve terleme sayılıyor. Jet lag genellikle geçici bir durum olsa da ilerlemesi halinde hem psikolojik hem de fiziksel başka rahatsızlıklara da yol açabiliyor. Bu tür etkilerden korunmak için pilotlar ve sürekli yolculuk yapmak zorunda kalan kişilere, doktor gözetiminde melatonin takviyesi yapılabilir. Jet lag'in olumsuz etkilerinden korunmak için ışık tedavisi de uygulanır. Belirli zaman aralıklarına göre uygulanan ışık tedavisinin amacı, melatonin salgı ritmini düzenlemek, yani yeni saat ayarı yapmaktır. Ama jet lag'in olumsuz etkilerinden kurtulmanın en etkili yolu, gittiğiniz ülkede ilk günden itibaren yerel saate göre yaşamak, akşam olduğunda uykunuz gelmese de uyumaya çalışmak, sabah erken saatte uyanmak, yemek saatlerini aksatmamaktır. Bu önlemlere karşın jet lag etkileri bir haftaya kadar sürebilir. Daha uzun süren uyum sorunlarında mutlaka doktora danışmak gerekir.

oreksin, GABA, serotonin ve noradrenalin gibi moleküllerin ritmik olarak salgılanmasına ya da baskılanmasına yol açarak uyku-uyanıklık düzenini belirler. Bu moleküller, beynin değişik merkezlerini etkileyerek uyku ve uyanıklık durumundaki bilinci, kas gerginliğini, kalp atış hızını ve kan basıncını ayarlar. Ortamın ışık miktarı, bedenin yorgunluğu ve uykusuzluk gibi etkenler de uyku-uyanıklık üzerinde etkili olsa da ritmi belirleyen temel mekanizma biyolojik saattir.

## Hücrenin Ritmi

Beyinde bulunan suprakiazmatik çekirdek bedendeki birçok kimyasal tepkimenin zamanını ayarlayan ana kumanda merkezidir. Ancak, bazı organların hatta hücrelerin bile kendi saatleri vardır. Kendi ritmi olan hücrelerin başında bazı sinir hücreleri ve kalp kası hücreleri gelir. Bazı sinir hücrelerinin uyarılar 0,001 ile 10 saniye aralık-

larla ritmik şekilde ortaya çıkar. Hücrenin uyarılmasına aksiyon potansiyeli denir. Hücrenin içi, dışarıya göre eksi elektrikle yüklüdür. Bu denge değişip de hücrenin içi artı değere ulaşınca sinir uyarısı, yani bir elektriksel sinyal oluşur. Milisaniyeler içinde gerçekleşen



bu olaya neden olan moleküller, artı yüklü sodyum ve potasyum iyonlarıyla, eksi yüklü klor iyonlarıdır. Hücre duvarının bu iyonlara karşı geçirgenliği değişerek içerideki ve dışarıdaki elektrik dengesi değişir. Değişen elektrik dengesi de elektrokimyasal bir uyarı oluşmasına yol açar. Bu sinir uyarıları sayesinde beyin, bedenin öteki doku ve organlarını yönetir. Sinir hücrelerinin uyarılması sonucunda kaslarda kasılma meydana gelir. Bedendeki birçok kasın işlevi beynin istemli denetiminde olsa da kalp gibi bazı iç organların kasılması kendi ürettiği elektriksel sinyallerle olur. Kalbin ürettiği sinyaller yardımıyla kalp kası hücreleri ritmik olarak kasılıp gevşer. Kalp, ömrü boyunca ortalama olarak dakikada 80 kez kasılıp gevşer. Kas hücrelerinin kasılması da hücre içinde yükselen ve düşen kalsiyum iyonu düzeyine bağlıdır. Sindirim sistemi kasları da kendi uyarılarını kendileri oluşturabilir. Bu uyarılar sayesinde mide ve bağırsak kasları biz farkında olmadan ritmik olarak kasılıp gevşer. Beynin üst merkezlerinden bağımsız olan ve kendi sinyalini üretebilen bu organların biyolojik saatin ana kumanda merkezi olan suprakiazmatik çekirdekle de bağlantılı olduğu düşünülüyor. Uyku sırasında kalp hızının ve bağırsak hareketlerinin azalması, bu sistemlerin, kendi ritmik çalışmalarına ek olarak bedenin 24 saatlik ritminden de etkilendiğini gösteriyor.

Doç. Dr. Ferda Şenel

### Kaynaklar

- Buijs RM, van Eden CG, Goncharuk VD, A Kalsbeek A: The biological clock tunes the organs of the body: timing by hormones and the autonomic nervous system. *Journal of Endocrinology* (2003) 177:17-26
- Markov D, Goldman M: Normal Sleep and Circadian Rhythms: Neurobiological Mechanisms Underlying Sleep and Wakefulness. *Psychiatric Clinics of North America* (2006) 29:841-853
- Smolensky MH, Peppas NA: Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews* (2007) 59:828-851
- Challet E: Minireview: Entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals. *Endocrinology* (2007) 148:5648-55
- Scheving LA: Biological clocks and the digestive system. *Gastroenterology* (2000) 119:536-49
- de la Iglesia HO, Schwartz WJ: Minireview: timely ovulation: circadian regulation of the female hypothalamo-pituitary-gonadal axis. *Endocrinology* (2006) 147:1148-53
- Le Strat Y, Ramoz N, Gorwood P: Affective disorders and biological rhythms. *Ann Pharm Fr.* (2008) 66:169-74
- Hastings M, O'Neill JS, Maywood ES: Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *J Endocrinology* (2007) 195:187-98
- Masson-Pévet M: Melatonin in the circadian system. *J Soc Biol.* (2007) 201:77-83
- Kalsbeek A, Palm IF, La Fleur SE, Scheer FA, Perreau-Lenz S, Ruiters M, Kreier F, Callotto C, Buijs RM: SCN outputs and the hypothalamic balance of life. *J Biol Rhythms.* (2006) 21:458-69
- Collins B, Blau J: Keeping time without a clock. *Neuron.* (2006) 50:348-50
- Zhang J, Dong X, Fujimoto Y, Okamura H: Molecular signals of mammalian circadian clock. *Kobe J Med Sci.* (2004) 50:101-9