

Kronobioloji :

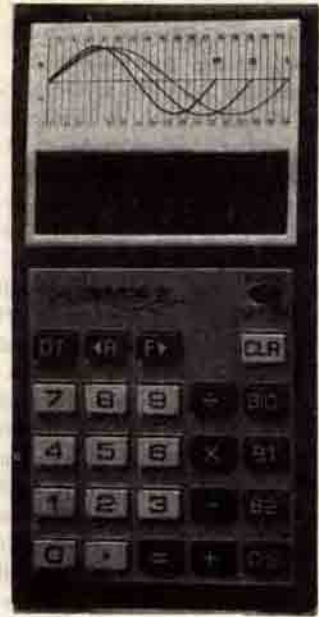
BİYOLOJİ VE TIPTA ZAMAN KAVRAMI

(Dördüncü Boyut)

Prof. Dr. Eşref DENİZ
A. Ö. Tıp Fakültesi Medikal
Biyoloji Kürsü Başkanı

"Zaman evrenin ruhudur"

Pythagoras



Doğumdan ölüme dek tüm canlı organizmaların yaşantısını, Plato'ya göre "sürekliliğin, sonsuzluğun imajı, simgesi olan zaman" yürütmektedir. Kronobioloji (chronobiologie) canlıda ve doğada düzenli aralıklarla (ritmik) seyreden olayların zamansal yapısını (Temporal strukturunu) inceleyen ve bunu biyolojik ve tıpsal açıdan değerlendiren yeni bir bilim dalıdır. Kronobioloji her ne kadar çok genç bir bilim dalı ise de, eski çağlar yazarlarının, şairlerin bile ritmik olaylardan hoşlandıklarını ve yaptılarında bunlara yer verdiklerini 1958 yılına kadar bu alandaki yayınları özetleyen ve ilk çalışmaların bitkiler üzerinde (yaprak ve çiçeklerin ışıkla açılıp ışığa dönmeleri) yapıldığını duyuran Büning'den öğreniyoruz.

Çocukluğumuzdan beri güneş (solar) ve ay (lunar) sikluslarını (bir biyolojik olayın başlangıç ve bitimi arasındaki süre) yakından tanıyoruz. Akşamları karanlık basınca uyumak için yatağa giriyor, sabahları hava aydınlanınca uyanıyoruz. Genel bir deyişle dünyamızın oluşumuna katılan canlı yaratıkları bitkiler, böcekler, hayvanlar ve insanları biyolojik ritimler yürütmektedir. İnsan, özellikle kendisinin her türlü moleküler biyolojik fonksiyonlarının, hayat ritimleriyle (biyoritimler) bir harmoni (uyum) içinde olduğunu, hastalık durumlarında bir disharmoni (uyumsuz-

luk) bulunduğunu kendi kendine kısa sürede anlamıştır. Bu nedenle denilebilirki, insan bu koca dünyanın kadrında tıkır tıkır işleyen küçük biyolojik bir saattir.

Gündüzler, geceler, mevsimler ve gel-gitlerin oluşumunda, magnetik alanlarda, yer çekimi, ses ve atmosfer basıncında, yer sarsıntılarının oluşumunda hep biyoritimler gözlenmektedir. Kendi vücudumuzda biyoritimler ölçülebilen bir tempo içinde seyrederek; örneğin kadınların aylık menstruasyonları (aybaşı kanamaları), kalp çarpmalarımız, solunum sayımız ve kalp vurusu (pulsation), ölümlerin yılın belli bir döneminde sıklık göstermesi (circadian ritim), insektisidlerin (böcek öldürücüler) aynı dozunun yılın ve günün belli zamanlarında daha çok öldürücü olduğu bilinmektedir. Kısaca, biyoritimler değişik frekanslarla biyolojik integrasyonların her düzeyinde ekosistem, populasyon, grup, tür, birey, organ sistemleri, organ, cella (hücre) ve subsellular düzeyde görülmektedir. Artık, canlılık olaylarının bir tür periyodik osilasyon (dalgalanma) gösterdikleri kesinlikle saptanmış bulunmaktadır. Canlıdaki bu biyolojik ritimlerin düzenliliği nedeniyle, bunları "biyolojik ve fizyolojik saat" da denmekte ve bugün, bunların kalıtsal (genetik, hereditör) bir tabana dayandığı da kabul edilmektedir.

Boş zamanlarımızda (dinlenme), canlı organizmada oluşan ritimlerle çalışma sırasındakiler, ayrıca hastalık süresinde oluşanlarla, sağlık süresindekiler arasında büyük ayrıcalık görülmektedir. Hasta iken neşesizdir ve moleküllerin ritimleri çok farklı seyrederek. Genç kronobioloji henüz hastalık ve sağlığa ilişkin insanın zaman yapılarının (kronobiyolojik) incelenmesiyle başlangıcında bulunmaktadır.

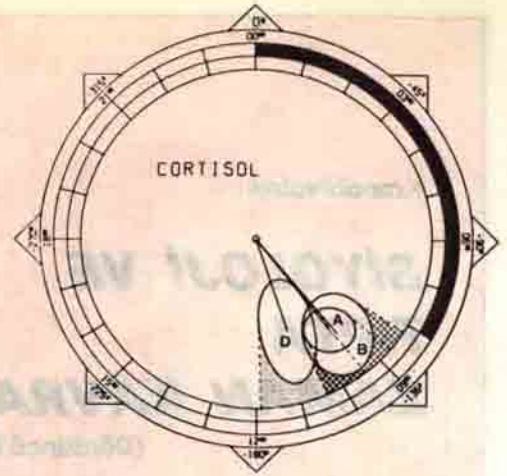
Biyolojik olayların ritmi Dünyamızın (biosfer) 24 saatlik dönüşüne (rotasyon) uymaktadır. İşte bu nedenle 24 saatlik süre içinde seyreden bir biyolojik ritme sirkadian (circadian rhythm; ortalama bir gün) denilmektedir, (Helberg).

Hatta bazı Kronobiyoloji laboratuvarları biyoritimleri küçük, fakat çok karmaşık bilmece gibi olan insan davranışlarını (etholoji) etkileyen belirli ve önemli faktörlerdir diyerek 23, 28, 33 günlük ritimler kabul etmekte ve bunlarla insanın kritik ve negatif günlerini, (iyi ve kötü günlerini) tayin de yararlanmaktadır. Birçok çevresel faktörlerin 24 saatlik bir dönem içinde gösterdikleri sıklık varyasyonlarıyla circadian ritimler (biyoritimler) bir sinkronizasyon (eş zamanlılık) içindedirler (Halberg). Gündüz aktif, gece dinlenme sistemine alışmış insanoglu için çevresel faktörler sinkronizatördür. Zaman eşleyiciler biyoritimlerin nedeni olamazlar, fakat onların dalga boyu, amplitud ve mesorlarını etkileyebilmektedirler, (Şekil: 2).

İnsan sirkadian ritimlerinin araştırılmasında ışığın başladığı an ile, ışığın söndürüldüğü (uyku başlangıcı) anın bilinmesi önemlidir. Bu nedenle herhangi bir hastalık sağlığında terapötik olarak kullanılan bir ilacın etkisinin, ilacın verildiği zamana bağlı olarak değişebildiği saptanmıştır.

Biyoritimlerin sıklığı (frekansı) saniyeden daha küçük bir zaman süreci olabildiği gibi bir gün, bir ay, bir yıl ve daha da uzun bir zaman aralığını kapsıyabilmektedir (uyku, menstruasyon, pregnansi gibi.). Biyolojik olayların hemen hemen pek çoğu fizik çevrenin (Doğa) etkilerine, aydınlık ve karalık sıkluslarına (gece-gündüz) uymaktadır. Böylece çoğu ritimlerin adaptif olduğu ve bu yüzden canlının çevresile uyum sağlama zorunluluğunun doğduğunu gösteren bir çok örnekler vardır.

Sirkadian ritim ister unicellular (tek hücreli) ister multicellular (çok hücreli) olsun, tüm organizmalarda görülmektedir. En son çalışmalar göstermiştir ki, bakterilerin gelişme, büyümelelerinde sirkadian (24 saatlik), daha uzun ultradian (24 saatten fazla) veya infradian ritimler (24 saatten daha kısa) sistemi prokaryot moneralarda geçerliliğini korumaktadır.



Yemek vakitlerinin düzenlenmesiyle insan kanında iç-sirkadian ritmin değiştiğini gösteren tipik bir Cosinor örneği
A: Ad libitum: yeterli yemek, B: Yalnız kahvaltı, D: Yalnız akşam yemeği.
Not: 24 saat 360 dereceye bölünmüştür; burada cortisol düzeyi saptanmıştır. (Levin'den)

Sirkadian ritim için en çarpıcı örnek: İnsan (Homo sapiens) ve memeli hayvanlardan (mammalia) örneğin, sıçanlarda (rattus) adrenal bezin çıkarttığı serum steroidleri (kolestrin) salgılanması olayı, üzerinde en çok çalışılan ve kesinlikle somutlaşan tam bir sirkadian ritme uymaktadır. Diurnal (gündüz aktif) olan insanda serum steroidlerin salgılanması uykudan hemen uyanmadan önce başlamakta ve yataktan kalktıktan sonra en yüksek düzeyine ulaşmaktadır. Oysa nocturnal (gece aktif) olan sıçanda en yüksek steroid düzeyi aktif period (gece) başlamadan hemen önce oluşmaktadır.

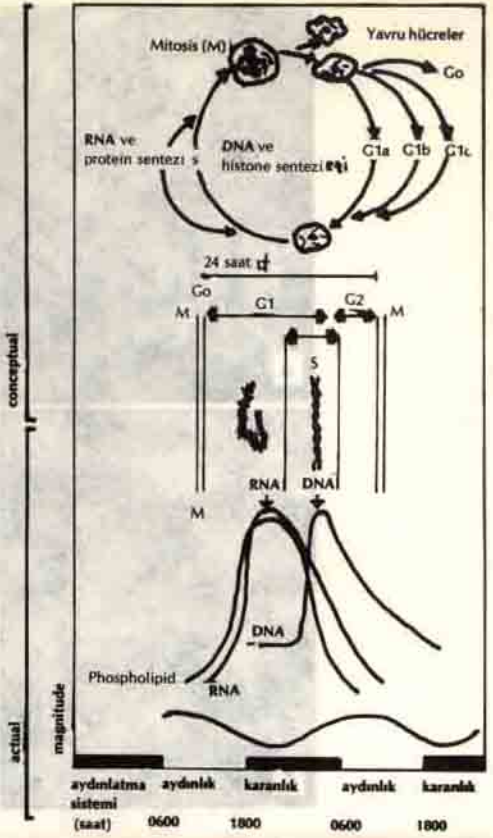
Çoğu yaban hayvanları doğal ışık ve karanlık siklusuna uyumlu olarak laboratuvar ortamında deney amacıyla tutulanlar yapay bir ışık-karanlık sistemine alıştırmaktadırlar. Bunların serum steroidleri de (cortisol) sinkronize edilmektedir. Burada sinkronizasyonu sağlayan (uyumcu) güce "Zeitgeber, (Time-giver) zamanlayıcı" denilmektedir. Gerçekten ışık rodentler (kemiriciler) için dominant bir Zeitgeber'dir. Eğer ışığın etki süresi değiştirilecek olursa kandaki cortisol düzeyi sirkadian ritme bağlı olarak değişmektedir.

İşığın etkisiyle oluşan bu çarpıcı değişiklik kolesterol düzeyinde belirlendiği gibi, gözün cornea katmanında epitel hücrelerindeki mitotik bölünme (mitosis) sayısında da görülmektedir.

Karanlıkta hücre çoğalması daha hızlı olmaktadır. Bu nedenle (Şekil; 3), Yaralar, geceleyin daha hızla kapanmaktadır.

Diğer bir deney, deney hayvanlarında gözleri kör ederek yapılmış fakat yine bunlarda cortisol (corticosteroid) ve diğer değişkenlerin ritimlerinin devam ettiği görülmüştür.

Bazı Zeitgeber'ler, ritimleri hızla değiştirdiği halde, bazıları oldukça yavaş değişiklik yapmaktadırlar. Bu yüzden aydınlık ve karanlığın etkisi rodentlerde (kemiriciler) daha büyük olmaktadır. Oysa insan biyoritim yönünden çevresel faktörlerden örneği aydınlık ve karanlık daha az etkilenmektedir. İnsan, yeni bir sosyal ortama, uzun bölgeler aşarak girmişse yeni coğrafik bölgede farklı ritimler göstermeye başlamaktadır. İnsanın sirkadian sistemi, kendi sosyal yaşamına daha güç uymakta, daha güç sinkronize olmaktadır. İnsanın alıştığı bir ortamdan ekolojik koşulları çok farklı diğer bir coğrafik ortama göçmesi halinde bir süre biyoritim uyumsuzluğu nedeniyle hastalık tabloları ortaya çıkmaktadır. Öte yandan insan ve rodentlerde beden ısısının, organizmanın en aktif olduğu dönemde en yüksek olması beklenirken, ısı (temperatür) ve vücut aktivasyonile ilgili ritimler vücut içinde (internal) sinkronize olduklarından, bunların zamanlandırma ve devreleme işlemide hemen aynı kalmaktadır.



Free-running sistem :

Tüm canlılarda "free-running" denen bir bağımsız yaşama sistemi vardır. Bunu, çevresel etkilerden bağımsız düşünmek gerektiği kanıtlanmıştır. Bazı-bitki örnekleri güneş ışığı ve havadan izole edilerek karanlık bir yerde saklanırsa yapraklarının yine de periodik hareketlerini, davranışlarını sürdürdükleri; rodentlerin deneysel olarak gözleri kör edilerek ışık-karanlık konusu dışına çıkardıkları veya aksine sürekli ışıkta tutuldukları zaman corticosteron ve diğer değişkenlerin ritimlerini devam ettirdikleri saptandıktan sonra canlıların yapısında, sözü geçen özelliklerin korunup sürdürülmesi açısından bazı endogen ve kalıtsal faktörlerin var olduğu anlaşılmıştır (Free-running sistem). Bu ritimlerin fazları çeşitli faktörlerle etkilenileceği gibi bunlar bazı kimyasal uyarıcılara belli biçimde direnç de (resistans) gösterebilmektedirler.

Free-running sistem özellikle ısıdan etkilenmektedir. Bu sistem mekanizması ve sinkronizasyonu, doğadaki organizmaların içinde buldukları ve tedrici olarak değişen çevre koşullarına uyabilmelerini sağlamak amacıyla

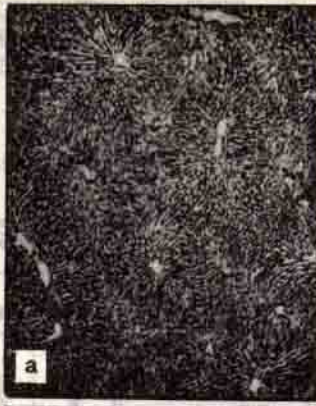
Fare karaciğerlerindeki değişik hücresel olayların sirkadian periyodları ve sonuçları: Radyoaktif olarak işaretlenerek fosfolipid, RNA ve DNA sentezi saptanmıştır. Glikojen miktarı ve aydınlık-karanlık değişimi etkisinde oluşan mitosis sayısı da gösterilmektedir. (Haus'dan)

yönelik ideal bir sistemdir. Gerçekten, insanın ani değişen çevre koşullarına kendini adapte edebilmekte kullanmak zorunda kaldığı yine aynı mekanizmadır. Bunun sonucunda, bir internal (iç) desinkronizasyon periyodu da ortaya çıkabilir. Internal desinkronizasyon bazı Epilepsi (sara) gibi hastalıkları karakterize eden periodik episodların açıklanabilmesinde biyolojik bir anlam taşımaktadır.

Biyoritimlerin mekanizması.

Memeli hayvanlarda tüm ritmik değişiklikleri kontrol edecek bir regülatör merkez bulunmamıştır.

24 saatlik sirkadian periyodun belli yönlerinin



Saat 06.00 ile 18.00 arasında ışıktaki, 18.00-06.00 arasında karanlıkta tutulan Rat'larda Hepar (karaciğer) glikojeninin histolojik tablosundaki sirkadian varyasyonların görünümü (a) saat 06.00 da Hepar'da toplanan maksimal glikojen, (b) saat 22.00 de minimal glikojen miktarını, (c) glikojenin tahminen saat 14.00 de boşaltılmaya başladığını göstermektedir; (d) boşaltma hepar lopcuklarının çevresinden başlamaktadır (Mayersbach'dan).

adren ve hipofiz bezi tarafından kontrol edildiği anlaşılmış ve ayrıca Halberg Adrenal certex siklusunun, insanın günlük rutin işlerine uyabilmesinde ciddi fonksiyona sahip olduğunu öne sürmüştür. Çünkü, adren, invitro büyütülürse (kültürü) yapılırsa, salgısına devam ettiği ve birçok sirkadian ritimlerden sorumlu olduğu görülmüştür.

Tek hücreli (unicellular) hayvanlar düzeyinde sirkadian fenomenlere bir merkez regülatör aramak amacıyla pek çok girişimler yapılmıştır. En son bulunan biryaklaşıcı hipotez de başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Bu da, hücre membran yapısında sirkadian osilasyonun üretildiği ön yargısıdır. Buna paralel olarak invivo ve invitro olarak insan eritrositlerinde sirkadian enzim ritimlerini demonstre edebilmişlerdir. Bir canlının ritmik osilasyonları bir yönetici osilatör, veya bir

osilatörler topluluğu tarafından mı idare edilmektedir, yoksa sirkadian olmayan bir biyokimyasal osilatörlerce mi yönetilmektedir? Sonuç olarak bazı araştırmacılar sirkadian ritimlerini endogen (içsel) özellikte olduğu, diğerleri ise sirkadian ritmin birçok external (dışsal) güçlerin bir etkileşimi (interaction) ile meydana getirildiği kanısındadırlar.

Circadian ritmden başka örnekler :

İnsan derisi, epidermis katında hücre bölünmesi (division) ritmik değişiklikler göstermektedir. Derideki hücre bölünmesi ve üremesinin çoğu geceleyin olmaktadır. Rodentlerde kemik iliğindeki DNA sentezlenmesi ile Leukemia (lösemi) ve kemoterapi veya radyoterapi arasında ritmik bir ilişki görülmektedir.

Bir dokunun (textus) yapısal komponentlerini de bir sirkadian ritim çerçevesinde oluştuğu saptanmıştır. (Şekil: 3) de rat hepar'ında (karaciğer) glikojen (glycogen) aktivitesinin histolojik (dokusal) tablosu biyomorfoloji, sirkadian, ritm ve biyokimyasal değişiklikler ile yanyana gösterilmiştir. Glycogen sentezi ve harcanması işi organizmanın zamansal (temporal) organizasyonuna bağlıdır. Karaciğer karanlıkta en çok glikojen sentezlemekte ve aydınlıkta ise bunu harcamakta, tüketmektedir (fare denemeleri). Son yıllarda insanın kendi biyoritimlerini kendisinin devamlı ölçmesiyle normal ritimlerle, hastalıklar arasında diagnoza yarayacak kriterler ortaya konmaya başlanmıştır (Autoritmometrie). Örneğin, bir kimsenin biyoritimleri değerlendirilerek hipertansiyon tanısı konulabilmektedir. Bu değerlendirmeler için Kosinor (cosinor) denilen ve zaman verilerinin (ritim) en iyi değerlendirildiği bir teknik geliştirilmiştir (Şekil: 1).

İnsanın ve tıbbın geleceği için kronobiyojiden yararlanma olanakları: Değişik ilaçların ve diğer faktörlerin organizmadaki stimülasyon etkileri de bir ritim dahilinde oluşmaktadır. Zamanlarda bir çok hastalıkların tanısı ve sağıtımında kronobiyojiden geniş ölçüde yararlanılmaya başlanmıştır. Örneğin kansere karşı kanser durdurucu (carsinostatik) bir drog olarak kullanılan Ara-C (cytosine-arabincide) ile kemik iliğindeki DNA sentezinin sirkadian varyasyonları birlikte ele alınırsa, bu yoldan fare lösemisinde yaşatma süresi ve tedavi derecesindeki başarı artırılmasının konvensiyonel tıp sağıtımından daha etkin olduğu kanısına ulaşılmıştır. Burada hayvanın ilacın toksik etkisine karşı gösterdiği duyarlık yanıtı ile sağıtım sistemi birleştirilmiştir. Şöyleki:

Hayvan çok hassas olduğu zaman ilaç (Ara-C) küçük dozlarda, hayvan az duyarlı iken daha büyük dozlar halinde verilmiştir. Kısacası; bu yolla ilacın aynı total günlük dozunun çok belirgin düşük toksite etkisi gösterdiği anlaşılmıştır.

Öte yandan tümör hücreleri de mitosizde (hücre bölünmesinde) sirkadian bir ritim izlemektedir. Işıktaki (gündüzün) tümör hücrelerinin çoğu DNA sentezinde, başka ifade ile, mitoz, interfazın "S" sentez fazındadır. Arabinose-C gündüzün verilecek olursa, kanserli hücrelerde DNA sentezini önlemek ve onların geceleyin (karanlıkta) üremediklerini izlemek olasıdır. Lösemili farelerde ışık döneminin tam ortasında ilaç verilecek olursa (o zaman fareler ilaca çok duyarlıdır) kanserli hücrelerin üremesi durdurulabilir. İddia edilmektedir.

Ayrıca, kemik iliğinin ve tümör hücrelerinin ilaçlara karşı duyarlılığına ilişkin 24 saatlik ritimler incelenerek bunların sinkronize olduğu saptanmış olduğundan, bunlardan biri faz dışına kaydırılarak, örneğin kemik iliği resistant olduğu zaman tümör duyarlı (sensitiv) kılınmaktadır (Phaseshifting). Hasta Bombay zamanına aktarılarak, tümör Toronto zamanında tutulabilmektedir. Bundan başka, göğüs kanseri olaylarında, tümör ısısının değişmesi özelliğinden, (Yani Tümörde ısının diğer çevre dokulardan 2,22 derece kadar daha yüksek olmasından) yararlanılarak ilacın tümör ısısını düşürüp, düşürmediğine (etkili olduğuna) bakılmaktadır.

Diğer önemli bir nokta da yemek zamanlarının (gıda alınımlı) kaydırılması (Phase-shifting), değiştirilmesi de farklı ritimlerin oluşturulmasına neden olmaktadır. Deney hayvanlarında, ışık-karanlık ve beslenme zamanlarının kaydırılması ile bu etkenler onların biyoritimlerini etkileyebilmektedir.

Bu son özellikten, günde yalnız bir kez (bir öğün) yemek verilecek olanların tedavisinde yararlanılmaktadır (chronotherapie).

Kronobiyojik araştırmaların önemle ele alınması gereken bir yanı da bunlardan elde edilen sonuçların temel biyolojik araştırmalara ve klinik tıbbı uygulanma olasılığının bulunmasıdır. Artık klinisyenler insanoglunun da devamlı bir sirkadian osilasyon sistemi içinde olduğu prensibini kabullenmişlerdir. Bu oldukça önemli bir adımdır, çünkü son 100 yıllık süre içinde hekimler teorik tıp eğitiminde, çoğu organizmadaki fizyolojik sistem düzeylerinin değişmez (sabit) olduğu kanısında idiler. Kurallara bağlılık, değişmezlik prensibi hayatın bir karakteristiğidir deniliyordu. Bugün pek çok klinisyen rutin steroid tedavisinde, adrenal glandin bir temel sirkadian ritmi olduğu ve bunun gözönünde tutulması gerektiği konusunda sağlam bir anlayışa ulaşmış bulunmaktadırlar. Ne yazıkki, biyoritim sistemin kabulü ile tedaviye sokulması arasında çok uzun bir sürenin geçmiş olması bir talihsizlik olmuştur. Steroidler gibi son zamanlarda, kanser ve astim tedavisinde kullanılan ilaçların da bir ölçüde toksik olduğu anlaşılmış ve tedavi sirkadian ritme uyarak düzenlenirse radyasyon ve kemoterapinin değeri, toksik etki azalacağından, daha çok umut verici olacağı beklenmektedir.

Sonuç olarak kronobiyojinin gelişmesi, tıpta hastalıkların tanısı, sağıtım ve nedenlerinin gelişmesi, anlaşılması yanında bakım ve hastalıklarda korunma (Proflaksi) konularında da yararlı olacaktır.