



Sirkadiyen Sistem ve Kronobiyojoloji

Prof. Dr. Murat Aksu

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atakent Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Yeryüzünde yaşamın varlığı ve sürdürülmesi sırasında temel enerji kaynağının güneş ve uzayda var olan döngüsel hareket olduğu bilinen bir gerçektir. Bununla birlikte bu enerjiye ulaşabilme kolaylığı döngüsel farklılıklar göstermektedir. Burada dünyanın kendi eksenini etrafındaki döngüsü, dünyanın güneş etrafındaki döngüsü ve ayın dünya etrafındaki döngüsü, canlıların enerjisi elde etme ve tüketme kapasitelerini belirlemektedir. Sonuç olarak da canlılar metabolizmalarını, yani enerji tüketme hızlarını, sürekli olarak aynı tempoda tutamazlar. Bu nedenle yeryüzündeki tek hücreli canlılardan itibaren tüm var olan türlerde zamansal-işlevsel farklılık söz konusudur. Yani canlı işlevi sürekli olarak aynı şekilde değil; bunun yerine ritmik değişkenlik gösteren bir yapıdadır. İşte bu da sirkadiyen ritim olarak adlandırığımız yapıyı oluşturur. Kelime anlamı olarak sirkadiyen "güne bağlı" anlamına gelir. Sirkadiyen ritim gerçekten de ortalama olarak 24 saatlik bir ritmi içerir. Bu da ortalama olarak dünyanın kendi eksenini etrafındaki dönme süresine eşittir. Ancak tüm kişilerde sirkadiyen ritmin eşit sürede olmadığı ve bazı kişilerde 23 saatte bazı kişilerde de 24,8 saatte tamamlandığı bilinmektedir. Bu 24 saate uymayan sirkadiyen ritim, çevresel etkiler ile ortalama 24 saate sabitlenmektedir.

SUPRAKİAZMATİK ÇEKİRDEK

Sirkadiyen ritim temel olarak güne bağlı bir yapı şeklindedir. Yani 24 saate yakın bir döngüde belirlenir. Bu ritmi sağlayan temel organ suprakiazmatik çekirdektir. Suprakiazmatik çekirdek hipotalamusda bulunan bir yapıdır. Aslında suprakiazmatik çekirdek, sirkadiyen sistemin bir orkestra şefi gibidir. Bu orkestra şefi temelde retinadan olmak üzere değişik veriler alır. Bu arada homeostazın sağlanması amacıyla, organların gereksinim bilgisini edinir. Sonuç olarak da hem sirkadiyen ritmi belirleyen hormonların salgılanmasını sağlar, hem de hücrelerin sirkadiyen yapısını belirleyen uyarıları gönderir.

Suprakiazmatik Çekirdeğin Anatomisi ve Fizyolojisi

Suprakiazmatik çekirdek anatomik olarak hipotalamusta yer alır. Suprakiazmatik çekirdek pineal bezden melatonin salgınmasını sağlayan temel uyarıcıyı oluşturur. Pineal bez insanda beyinin iki hemisferinin orta hattında, üçüncü ventrikülün arkasında bulunur. Şekli bir çam kozalağını andırdığı için latince bu anlama gelen '*pineae*' sözcüğünden türemiştir. Erişkin bir insanda yaklaşık 0,8 mm uzunluğunda ve yaklaşık 100 miligram ağırlığındadır. Pineal bez, tarih boyunca en çok ilgi çeken kafa içi yapılardan biri olmuştur. Milattan önce 2. yüzyılda yaşamış olan Galen'in yazılarında dahi anatomik lokalizasyonu belirtilmiştir. Pineal bezde tarihte "üçüncü göz" adı da verilmiştir. Bunun iki nedeni olabilir. Birincisi, özellikle erken omurgalılarda görme sinirinden uyarı alması ve optik sinirin bazı liflerinin burada sonlanmasıdır. Yani balıklar, sürüngenler gibi erken omurgalılarda pineal bez görme merkezi gibi çalışır. İnsanda ise böyle bir işlevi yoktur. Ama insanda da pineal bez az sayıda retinosit hücresi içerir. İkincisi ise Descartes'in pineal bezi ruhun bulunduğu yer olarak tanımlamasıdır. Bugün hiçbir geçerliliğinin olmadığı bilinmesine rağmen, Descartes, pineal bezi düşüncelerin oluştuğu yer olarak tanımlamıştır.

Hipotalamusda bulunan suprakiazmatik çekirdek yaklaşık 10,000 nörondan oluşur. Suprakiazmatik çekirdek anatomik olarak kabuk (korteks) ve çekirdek (kor) olmak üzere iki bölümden oluşur (Ibata, 1999) Suprakiazmatik çekirdeğe gelen lifler (afereant lifler) hem kabuk hem de çekirdek bölümüne ulaşırlar. Retinadan gelen lifler çekirdeğe gelirler. Bu lifler suprakiazmatik çekirdeğin ana afereant lifleridir. Bu sinir lifleri retinada gangliyon hücrelerinden başlar ve optik sinirin içerisinde ilerlerler. Bu liflerin başladığı retina hücreleri melanopsin içeren gangliyon hücreleridir. Buradaki gangliyon hücreleri özellikle 460 nanometre dalga boyundaki ışığa duyarlıdır. Bu da mavi renkli ışığı oluşturur. Bu gangliyon hücreleri aynı zamanda kon ve rod hücrelerinden de uyarı alır. Yani retinal gangliyon hücreleri aynı zamanda görmeyi sağlayan retinal hücrelerden de sirkadiyen ritim oluşturucu bilgi alır. Ancak kon ve rod hücrelerinin bulunmaması yani tam görme kaybı olması durumunda da karanlık-aydınlık siklusu, sirkadiyen ritim konur (Rae, 2021).

Retinal gangliyon hücrelerinden çıkan bu liflerin büyük kısmı hipotalamusa ilerler ve suprakiazmatik çekirdeğin çekirdek bölümünde sonlanırlar. Bu lifler nörotrosmiter olarak da çoğunlukla gama aminobütirik asit (GABA) salgırlar. Bu çekirdek bölgesindeki GABA salan nöronlara ek olarak vazoaaktif intestinal peptit ve gastrin salıcı peptit salan nöronlar da bulunur (Rae, 2021; Ibata, 1999).

Retinadan çıkan nöronların bir kısmı ise talamustaki lateral genikulat cisme ulaşır. Buradan da suprakiazmatik çekirdeğe afereant uyarı gelir. Bu uyarının, ay ışığı gibi doğal ışıkların sirkadiyen ritmi etkilemesini engellediği ve bunun ötesinde sirkadiyen ritim düzenlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülmür. Bu bölge, lateral genikulat cisiminde intergenikulat yaprak denilen ve lateral genikulat cismin ön ve arka bölümleri arasında kalan ince bir tabakadır. Buradan suprakiazmatik çekirdeğe uyarı gittiği gibi aynı zamanda talamusa, periakvaduktal gri maddeye ve dorsomedial hipotalamik çekirdeğe de lif gider.

Suprakiazmatik çekirdeğin çekirdek kısmına gelen uyarıların üçüncü kısmı da mezensefalondaki rafe çekirdeğinden gelen uyarılardır. Rafe çekirdeğinden gelen nöronlar seratonerjik nöronlardır. Bu nöronların sirkadiyen saatin hem ışığa bağlı olarak hem de ışıktan bağımsız olarak düzenlenmesinde rol oynadığı kabul edilir.

Retinadan çıkan ve ışık uyarısını taşıyan nöronlar suprakiazmatik çekirdekte sadece çekirdeğe değil kabuk kısmına da uyarı taşırlar. Bu alandaki nöronlar, çekirdekten aksine GABA ile birlikte arjinin vazopressin içeren nöronlardır.

Suprakiazmatik çekirdeğin kabuk bölgesine gelen tek uyarı çekirdekten değildir. Bunun dışında ponstan, medulladan bazal ön beyinden ve hipotalamustan da suprakiazmatik çekirdeğin kabuk bölgesine afereant sinir lifi ulaşır. Pons ve ön beyinden gelen lifler kolinerjik, medulladan gelen lifler ise noradrenerjik sinirlerdir. Suprakiazmatik çekirdeğe gelen uyarıların şematik görünümü Şekil 1'de gösterilmiştir.