

Endokrin Sistem Fizyolojisi

(2016-2017 Bahar)

Endokrin Sistem Fizyolojisi

- Bir Kontrol Sistemi olarak Endokrin Sistem
- ES'in bileşenleri
- Endokrin bez – Ekzokrin bez
- Hedef hücre / doku / organ
- Hormon reseptörü
- Hormonlar
 - Sınıflandırılması
 - Hormonların birbirleri ile etkileşimleri
 - Üretimi, salınımı ve taşınması
 - Hormon salınımının düzenlenmesi
 - Hormonların etki mekanizmaları
- Hipotalamus ve hipofiz arasındaki ilişki
- Başlıca endokrin bezler ve salgıladıkları hormonların etkileri

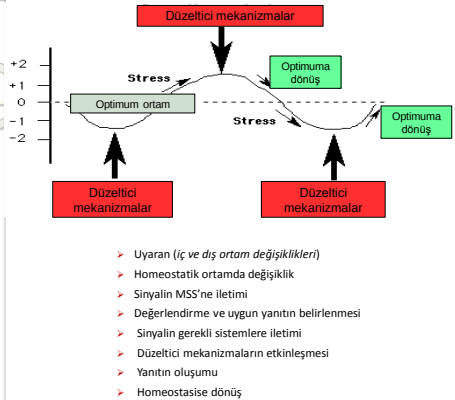
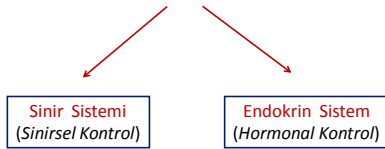
2

- Yaşamın devamı – iç ortamın değişmezliği
- İç ve dış ortamda mg değişikliklere uygun yanıt

Susuzluk?
Soğuk?

HOMEOSTASİS

(Dolaşım, Sindirim, Solunum, Boşaltım Sist.)
(Sistemler arası iletişim ve koordinasyon)



- Uyarıcı (iç ve dış ortam değişiklikleri)
- Homeostatik ortamda değişiklik
- Sinyalin MSS'ne iletimi
- Değerlendirme ve uygun yanıtın belirlenmesi
- Sinyalin gerekli sistemlere iletimi
- Düzeltilici mekanizmaların etkinleşmesi
- Yanıtın oluşumu
- Homeostasiye dönüş

4

Endokrin Sistem vs. Sinir Sistemi

- Vücudun başlıca iletişim ve kontrol sistemleridir.
- İç ve dış ortamda mg değişikliklere karşı oluşturulan yanıt ile uyarıyı entegre ederler.
- Hücre, doku ve organ fonksiyonlarının koordinasyonu için mutlaka gereklidirler.
- Her iki sistem de birbiri ile etkileşim halindedir ve birbirlerinin fonksiyonlarını düzenlerler.

5

Sinir Sistemi

- Anatomi olarak sürekli
- İletim hızı oldukça hızlı
- Hızlı, kısa süreli ve spesifik yanıtlan kontrol eder (refleks)
- Kontrol ve koordinasyon için elektriksel sinyaller gönderir
- Sinir impulsları nöronların aksonları ile iletilir (Telefon telleri)

Endokrin Sistem

- Anatomi olarak sürekli değil
- İletim hızı daha yavaş
- Daha yavaş, daha uzun süreli ve daha genel yanıtları kontrol eder (büyüme)
- ES ise iletişim için hormon denilen kimyasal sinyalleri kullanır
- Özelleşmiş hücreler tarafından salgılanan hormonlar kan ile tüm vücuda yayılır (Radyo dalgaları) "wireless"



6

Endokrin Sistem

- Sinir sistemi ile sıkı ilişki halinde olan,
- **Hormon** adı verilen kimyasal habercileri sentezleyip salgılayan **endokrin bezlerden** oluşmuş,
- Vücudun başlıca iletişim, kontrol ve düzenleme sistemidir.
- **Endokrinoloji** – Endokrin bezler ve hormonlarını inceleyen bilim dalı.

7

Endokrin sistemin temel fonksiyonları

- Sinir sistemi ile birlikte vücudun streslere karşı koymasına yardım etmek
- Değişen dış koşullara rağmen iç ortamdaki dengenin sürdürülmesi (Homeostasisin devamı),
- Vücut sıvı hacminin düzenlenmesi
- Vücut sıvılarında bulunan kimyasal mad.lerin konsantrasyonunun düzenlenmesi
- Protein, lipid ve CH metabolizmasının düzenlenmesi
- Enerji üretimi, kullanımı ve depolanmasının düzenlenmesi
- Büyüme ve gelişmenin düzenlenmesi
- Seksüel gelişim ve reproduksiyonun düzenlenmesi (Gametogenesis, koitus, fetal büyüme ve gelişim, yeni doğanın beslenmesi)
- Bazı immun sistem aktivitelerinin düzenlenmesi
- Fizyolojik sikluslar ("biyolojik saat")

8

Endokrin sistemin bileşenleri

- Endokrin organlar/bezler
- Hedef hücre/doku/organ
- Hormon reseptörleri
- Hormonlar

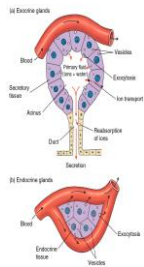
9

Endokrin Organlar

- Tüm vücutta yayılmışlardır.
- **Hormon** adı verilen, biyolojik olarak aktif kimyasal habercileri sentezleyip salgırlar.
- Salgılarını doğrudan kendilerini çevreleyen hücrelerarası sıvıya veren kanalsız bezlerdir.
- *Salgılarını bir kanal aracılığı ile vücut boşluklarına veren dış salgı bezlerine **egzokrin (exocrine) bezler** denir. (Tükrük, gözyaşı bezleri)*
- Vaskularizasyon
- Bazı organlar tamamen endokrin hüc.lerden mg. (Hipofiz, tiroid, paratiroid...)
- Bazı organlar endokrin hücreler içerir (Hipotalamus, pankreas, gonadlar...)

10

Endokrin vs Egzokrin Bez



- A. **Egzokrin bez**
 - Kanal
 - Lümen
- B. **Endokrin bez**
 - Kimyasal haberciler
 - Doku sıvısı - Kan

11

Bir bezin ya da dokunun endokrin bir fonk.u varsa,

- Bu doku vücuttan çıkarıldığında dokunun ve salgısının yokluğu nedeniyle bu bezin hormonuna özgü noksanlık semptomları görülür.
- Vücuttan çıkarılan bu doku vücudun başka bir yerine implante edilirse semptomlar ortadan kalkar
- Söz konusu dokunun vücuttan çıkarılmasından ve noksanlık semptomlarının gözlenmesinden sonra, bu dokunun hormonu vücuda enjekte edilince semptomlar ortadan kalkar.

12

Başlıca endokrin bezler

- Hipotalamus
- Hipofiz
- Tiroid
- Paratiroid
- Adrenal bezler
- Pankreas
- Ovaryum
- Testis
- Pineal bez
- Timus
- Plasenta
- Böbrek
- Kalp
- Sindirim kanalı

13

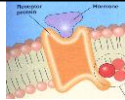
Hedef hücre / doku / organ

- Kana salgılanan bir hormon kan dolaşımı ile vücudun bütün bölgelerine gidebilir.
- Ancak hormonlar etkilerini sadece belirli hücrelerde ve dokularda gösterir.
- Hormonun etkilediği ve söz konusu hormona karşı özel ve fonksiyonel bir reseptör taşıyan hücrelere (organlara) *hedef hücre (organ)* denir.
- Hedef hücreler genellikle hormonun salındığı yerin uzağında bulunur.
- Radyo dalgaları

14

Hormon Reseptörleri

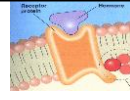
- Hücre içi kimyasal rxn.ların kontrolü
- Hormonlar hücre içi mekanizmaları doğrudan etkilemez
- Hormon – Reseptör birleşimi
- Hücrede rxnlar zinciri
- Zincirin her basamağındaki rxn bir öncekinden daha kuvvetli aktive edilir.
- Küçük bir başlatıcı → Büyük bir son etki



15

Hormon Reseptörleri

- Hedef hücre tarafından üretilen özel prot.lerdir
- Üretilen Reseptör Prot. ya hücre memb.ının dış yüzeyine taşınır ya stoplazmada bulunur ya da hücre çek.nde yer alır
- Res. Prot. üzerindeki aktif bölge H ile spesifik olarak bağlanır
- Hormon sinyalinin hücre yanıtına dönüştürür
- Hormonla bağlanma inaktivasyon ya da yok edilme (H düzeyi)
Down-regülasyon, up-regülasyon
- Bir reseptörün üretilmesinden sorumlu genlerde hata olursa reseptör hatalı olarak üretilir ve duyarlı olduğu hormona yanıt vermez. (*Erkek pseudohermafroditizm sendromu- Androjenler-2nd seks karakterleri oluşmaz*)
- Eğer reseptörün bulunduğu hücre aşırı tuz, ısı ya da pH'ya maruz kalırsa reseptör tam olarak fonk. gösteremez



16

Hormonlar

- Özelleşmiş bir hücre ya da hücre grubundan hücrelerarasına salınan ve buradan kanla vücudun her yerine taşınarak belirli doku ve organlara etkiyen özel kimyasal maddelerdir
- Kandaki düzeyleri oldukça düşüktür
- Farklı hücrelerde farklı etkilere neden olabilirler (Resep farklılığı)
- Hedef Hücre üzerindeki etkilerini
 - Enzimatik reaksiyonların hızı
 - Hücre memb.ından moleküllerin geçişi
 - Gen ekspresyonu ve prot sentezi
 - Hücre mitozunu kontrol ederek gösterirler
- Hedef hücre aktivitesinde değişiklik

17

Hormonların Sınıflandırılması

- Etkilediği bölge bakımından
- Etki şekli
- Kimyasal yapılarına göre

18

1. Etkidiği bölge bakımından

• Lokal (yerel) hormonlar

- Etkilerini salındıkları yerde ya da yakınında gösterirler
- Yapısı en karmaşık olanlardır
- Bağırsaklardan salınan birçok hormon, sekretin, parasemp ve motor nöronlardan salınan asetilkolin, yaralanmış dokudan salınan histamin...

• Genel hormonlar

- Özel endokrin bezler tarafından salgılanırlar
- Hedef hücreleri genellikle salındıkları yerden uzaktadır
- Epi, NE, GH, T3, T4, Parathormon, Kalsitonin...

19

2. Etki şekli bakımından

- 1) Kinetik etkili
- 2) Metabolik etkili
- 3) Morfogenetik
- 4) Davranışlar üzerine etkili

20

2. Etki şekli bakımından

Kinetik etkili hormonlar

- Epi ve oksitosin kas kontraksiyonu üzerine etkilidir.
- Sekretin ve gastrin ekzokrin bezlerin sekresyonuna neden olur
- ACTH, TSH, FSH, LH endokrin bezlerin hormon salınımını düzenler
- Hipotalamusun nörosekretör hücrelerinden salgılanan hormonlar adenohipofizden hormon salınımını denetler

Metabolizmaya etkili hormonlar

- Genellikle dokudaki madelerin dengede tutulmasını ve kimyasal rxn.ların hızlarını düzenlerler
- Tiroksin hücrelerin solunum hızını
- İnsulin ve glukagon CH metabolizmasını
- GH protein metabolizması ve dengesini
- ADH vücudun su dengesini, Aldosteron elektrolit dengesini
- Parathormon, Kalsitonin ve Vit D3 Ca - P metabolizmasını düzenler

21

2. Etki şekli bakımından

Morfogenetik etkili hormonlar

- Canlının tüm vücudunda ya da belli bir organında biçimsel, yapısal değişime neden olurlar.
- GH, organizmanın büyümesini ve rejenerasyonunu
- Tiroksin, metamorfozu
- Steroidler, tüy ve deri değişimini
- FSH, folikül gelişimi ve spermatogenezin bazı evrelerini
- LH, ovulasyonu ve genital yolların farklılaşmasını
- Östrojenler ve androjenler 2nd eşeyssel özelliklerin belirlenmesini

Davranışlar üzerine etkili hormonlar

- Östrojenler, progesteron, androjenler ve prolaktin sinir sist.nin gelişimine trofik olarak etkir ve özel uyarılara duyarlılık oluşturur

22

3. Kimyasal yapılarına göre

- 1) Amino asit ve türevi
- 2) Peptid ve polipeptid
- 3) Protein
- 4) Glikoprotein
- 5) Steroid

23

3. Kimyasal yapılarına göre

Amino asit türevi (amin) hormonlar

- Yapı bakımından en basit hormonlardır
- Epi, NE, Dopamin, Serotonin, Melatonin, T3, T4

Peptid ve polipeptid yapısında olanlar

- Yapısı en karmaşık olan hormonlardır
- Hipotalamus hormonları (PIH)
- Oksitosin ve ADH – peptid
- Parathormon, Kalsitonin, İnsülin, Glukagon, Gastrin, Sekretin – polipeptid yapısında

24

3. Kimyasal yapılarına göre

Protein yapısında olan hormonlar

- GH, ACTH, Prolaktin, MSH, Renin, Anjiyotensin, Relaksin

Glikoprotein yapısında olan hormonlar

- TSH, FSH, LH
- Eritropoietin
- Trofoblast hücrelerinden salınan hCG, PMSG

Steroid yapıda olan hormonlar

- Aldosteron, Deoksikortikosteron (DOK), Kortikosteron, Hidrokortizon, Kortizon ve Kortizol
- Östrojenler (Östradiol, Östron, Östriol) ve Progesteron
- Androjenler

25

Hormonların birbirleri ile etkileşimleri

- Sinerjik etki (Eşetkinlik)
- Permisif (izin verici) etki
- Antagonist (Karşıt) etki

26

Sinerjik Etki (Eşetkinlik)

- İki veya daha fazla hormonun aynı hedefe yönelik etki göstermesi
- **Toplamalı (Additive) Etki:** Her bir hormonun aynı hedef organ üzerinde aynı ya da benzer etkiyi göstermesi
Ör: Epi ve Ne'in kalp atım hızı üzerine etkileri
Tiroksin ve Epi'nin kan glukoz düzeyi üzerine etkileri
- **Tamamlayıcı (Komplementer) Etki:** Bir fizyolojik olayın farklı basamaklarını etkileme
Ör: FSH (başlatır) ve Testosteronun (devam ettirir) spermatogenez üzerine etkileri
FSH ve LH'nin ovulasyonu oluşturmaları

27

Permisif (izin verici) Etki

- Bir hormonun diğer bir hormonun aktivitesini arttırması ya da hedef organın 2. hormona karşı yanıt verebilirliğini arttırması
- Östrojen - Uterusta progesteron reseptörlerinin ekspresyonunu – Uterus üzerine progesteron etkisi
- Tiroid H. Büyüme H. için permisivdir. (GH'nun görevini tam olarak yapabilmesi için Tiroid H. una ihtiyaç vardır)
- Östrojen – Oksitosin
- Glukokortikoidler – Kateşolaminlerin kardiovasküler sist üzerine etkileri

28

Antagonist (Karşıt) Etki

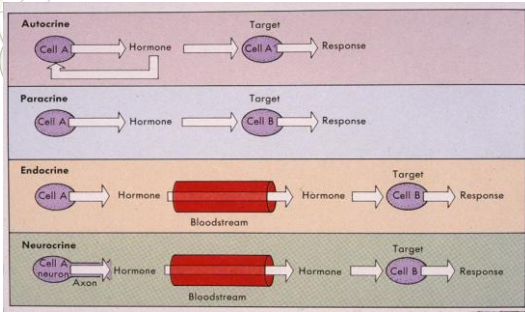
- Bir hormonun diğer bir hormonun aktivitesini antagonize etmesi
- İnsulin – Glukagon
- Kalsitonin – Parathormon
- ANP – ADH

29

2

30

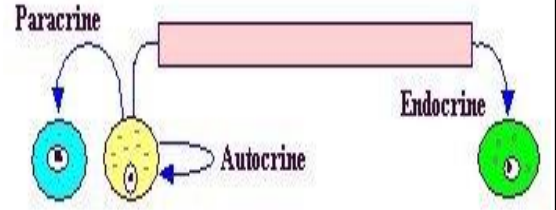
Hormonların İletim Şekilleri



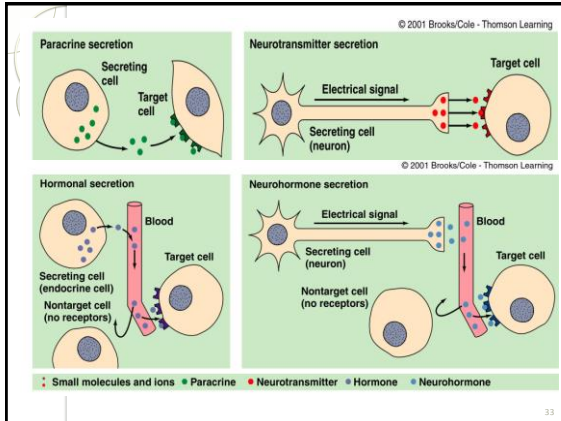
Hücreler birbirleriyle bir takım maddeler salarak haberleşirler. Bu maddeler a) hücrenin kendisine (otokrin) b) hücrenin hemen yanındaki hücelere (parakrin) c) kan yoluyla uzaktaki hücelere (endokrin) ulaşarak haberleşmeyi sağlar.

31

Hormonların İletim Şekilleri



32



33

Hormonların İletim Şekilleri

- **Epikrin iletim:** Hormonlar ekstraselüler sıvıya girmeden komşu hücreler arası boşluklardan (Gap junction) geçer.
- **Parakrin iletim:** Hormonlar PGlerin yaptığı gibi dokular arasındaki sıvıdan yayılarak geçerler.
- **Neurokrin iletim:** Hormonlar nörotransmitter madde gibi nöronlar arası sinaptik aralıklardan yayılarak geçerler. Hormon (ör: oksitosin) nöron gövdesinde sentezlenip, aksonda depolanıp kana salgılanabilir.
- **Endokrin iletim:** Çoğu hormonun genel iletim şeklidir. Hormonların kan dolaşımı ile etki gösterecekleri bölgeye iletilmesidir.
- **Ekzokrin iletim:** Düzenleyici ajanlar (hormonlar) vücudun dışına salgılanır. Bağırsak lümenine salgılanan somatostatin.

34

Hormonların Oluşumu

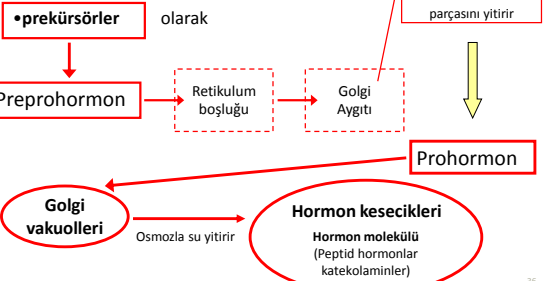
İç salgı bezleri (endokrin bezler) genellikle Epitel Dokudan köken almakla birlikte

- Testosteron, Testislerde Leydig hücrelerinde
- Östrojenler, Ovaryumda Granuloza hücrelerinde
- Bazı hormonlar ise Hipotalamusta nörosekretör hücrelerde

35

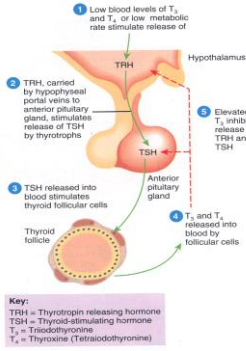
Peptid ve Protein Hormonların Oluşumu

- GER üzerindeki ribozomlarda
- mRNA denetimi altında, etkin olmayan



36

A. Negatif feedback mekanizması

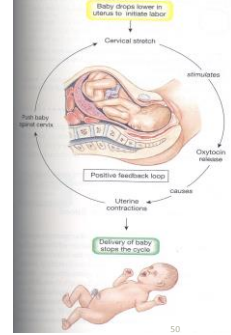


- En sık rastlanılan kontrol mekanizmasıdır.
- Hormonun kandaki düzeyi minimuma inince daha fazla miktarda hormon salgılır.
- Hormonun kandaki düzeyi maksimumu geçince hormon salgısını durdurulur ya da azaltılır.
- Hormonun kandaki düzeyi ya da vücudun tekrardan homeostasis'e dönüşü döngüyü hipotalamus ve hipofiz düzeyinde sonlandırır.

49

B. Pozitif feedback mekanizması

- Yaygın değildir
- Doğum sırasında oksitosin'in uterus kasları üzerine etkisi



50

Pozitif feedback mekanizması

- Yavrunun serviksi itmesi
- Sinirsel sinyalin Hipotalamusa iletilmesi
- Hipotalamusta oksitosin üretimi
- Oksitosinin nörohipofize gönderilmesi ve buradan kana salınımı
- Kan ile uterusa gelen oksitosinin uterus kontraksiyonlarını stimüle etmesi
- Yavru doğum kanalından çıktıktan sonra yarattığı uyarımlar ortadan kalkar ve oksitosin salınımı durur.

51

Hormonların Taşınması

➤ Proteine bağlı ya da serbest olarak taşınırlar

Peptid ve protein yapılar Tiroit hormonları

Bez içinde depo edilirler ihtiyaç halinde kana verilirler

Poli-peptid ve proteinler katekolaminler

Kanda serbest halde bulunurlar. Yarı ömürleri kısadır.

Steroid hormonlar

Salgı tanecikleri içine alınmazlar. Lipidlerde çözünürler. Oluştuktan birkaç dakika sonra hücre zarından difüzyonla dışarı çıkarlar.

Steroid hormonlar Tiroit hormonları

Özel plazma proteinlerine bağlı, pek az kısmı da serbest olarak kanda bulunur ve hedef hücrelere giderler.

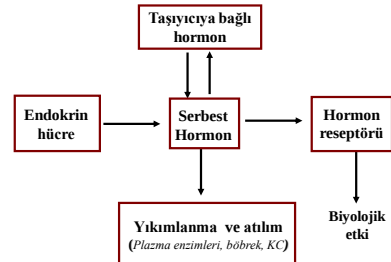
52

Hormonların taşınması

- Hormonların plazma prot.lerine bağlanması **hedef hücrelere geçişi kısıtlar**, fakat hormonun yıkılmasını önleyerek **etki süresini uzatır**.
- Hormon, proteine bağlı halde hücreye giremez. Hücreye girmeden önce prot.den ayrılarak serbest hale geçmesi gerekir.
- Hormon bağlayan prot düzeyi ↑ serbest hormon mik ↓ ve hormonun etkinliği ↓
- Steroid hormonlar gevşek bağlı olduklarından kolayca ayrılır ve **küçük moleküllü** olduklarından hücreye kolayca girerler.
- **Kortikosteroid bağlayan globulin (KGB, transkortin):** Kortizol, Aldosteron, P4
- **Seks hormonu bağl. globulin (SHBG):** Testosteron, Dihidrotestosteron, Östrojenler
- **Tiroksin bağl. globulin (TBG) ve Tiroksin bağ. prealbumin (TBPA):** T4 ve T3

53

Hormonlar salgılandıktan sonra ne olur?



54

Hormonlar salgılandıktan sonra ne olur?

- Taşıyıcı prot.lere bağlanabilir
- Kanda serbest formda bulunabilir
- Hedef Hüc üzerindeki reseptörüne bağlanarak hüç yanıtına neden olabilir
- Aktive edilebilir (T3, T4)
- Plazmada bulunan enzimlerce yıkımlanabilir
- Hedef hüç.ye ulaşmadan böbreklerden filtre edilebilir
- KCde yıkımlanarak atılabilir

55

Hormonların Etki Mekanizmaları

- Hüç memb doğrudan geçip prot oluşumunu ↑
(Steroid hormonlar, Tiroid hormonları)
- Hüç zarında resep → cAMP
(Hipotalamus hormonları, TSH, ACTH, FSH, LH, ADH, MSH, CT, PTH, glukagon)
- Hüç zarında resep → cGMP
(ANP, nitrik oksit)
- Hüç zarında resep → Ca ya da Fosfatidilinozitol
(TRH, GnRH, Oksitosin, Anjiyotensin II, Gastrin)
- Hüç zarında resep → 2. habercileri bilinmeyenler
(İnsülin, GH, Prolaktin)

56

Hormonların Etki Mekanizmaları

1. Hüç memb'ını doğrudan geçen ve prot oluşumunu arttıran hormonlar
2. Hücre zarında reseptöre bağlanıp etkilerini cAMP ile gösteren hormonlar
3. Hücre zarında reseptöre bağlanıp etkilerini cGMP ile gösteren hormonlar
4. Hücre zarında reseptöre bağlanıp etkilerini Ca ya da Fosfatidilinozitol ile gösteren hormonlar
5. Hücre zarında kendine özgü reseptörlere bağlanarak etkisini gösteren fakat hüç içi 2. habercileri bilinmeyen hormonlar

57

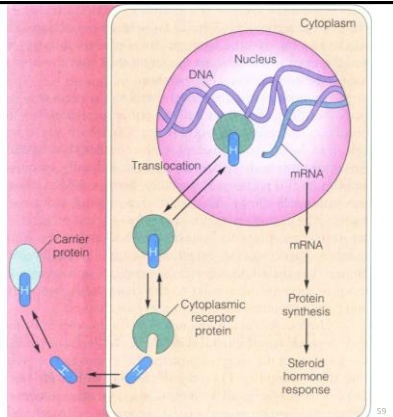
Hücre zarını doğrudan geçen ve prot oluşumunu arttıran hormonlar

- Steroid hormonlar
- Tiroid hormonları (T3, T4)

58

1. Steroid hormonların etki mekanizması

Glukokortikoidler
E2



59

1. Steroid hormonların etki mekanizması

- Plazmada özel prot.lere bağlı olarak taşınırlar
- Hedef hüç.ye geldiklerinde ayrılırlar
- Difüzyonla hedef hüç içine girerler (Lipofilik)
 - Çoğu (glükokortikoidler) sitoplazmada bulunan reseptörüne bağlanır ve bu kompleks çekirdeğe gider
 - Bir kısmı (E2) sitoplazmada resep ile birleşmeden gider

60

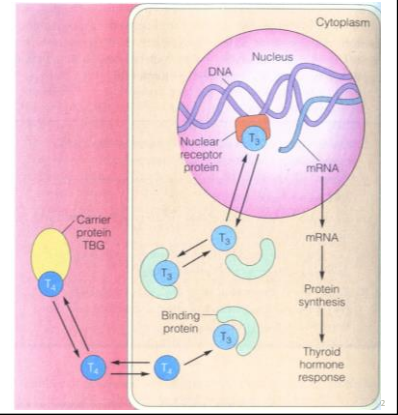
1. Steroid hormonların etki mekanizması

- Çekirdekte gen etkileşimi ve kromatindeki DNA'dan yeni mRNA oluşumunu başlatır
- Stoplazmaya geçen mRNA GER'da ribozomlarda hormona özgü prot sentezini başlatır
- *E2, P4* → ovidukt hüc.lerinde ovalbumin oluşumu
- *E2* → uterusu çeşitli prot.lerin oluşarak hüc.lerin büyümesi, çoğalması ve fötusun yerleşmesi için gerekli hazırlık
- *Aldosteron* → Böbrek tubul hüc.lerinde Na geriemiimi + tubullere K sekresyonunu sağlayan prot.lerin üretimi

61

2. Tiroid hormonlarının etki mekanizması

TH sitoplazmada bulunan taşıyıcı proteine bağlanır ancak çekirdeğe girmeden önce ayrılır, bir kısmı sitoplazmadadan direkt geçer.



2. Tiroid hormonlarının etki mekanizması

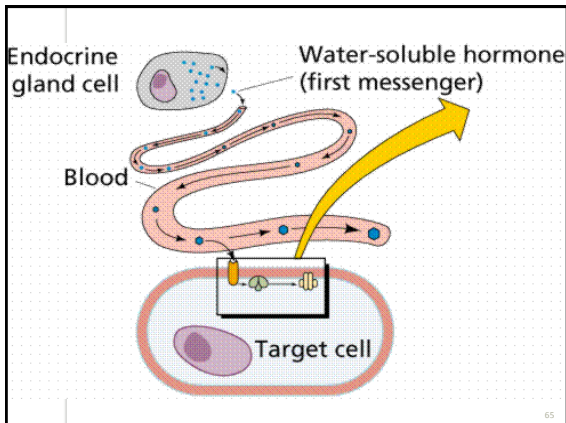
- Kanda TBG, TBPA'e bağlı olarak taşınırlar
- Hedef hüc.ye geldiklerinde ayrılırlar
- Difüzyonla hedef hüc içine girerler (Lipofilik)
- $T_4 \rightarrow T_3$ (deiyodasyon)
- Stoplazmada taşıyıcıya bağlanma
- DNA'nın belirli bir bölgesinin aktivasyonu ve mRNA oluşumu
- Ribozomlarda özgül prot.lerin sentezi

63

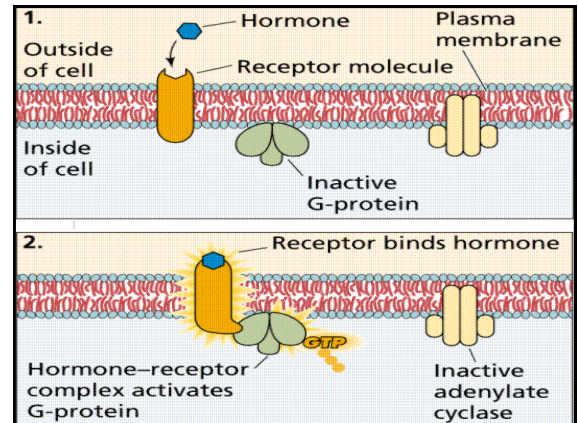
Hücre zarında kendilerine özgü reseptöre bağlanıp etkilerini 2. haberciler ile gösteren hormonlar

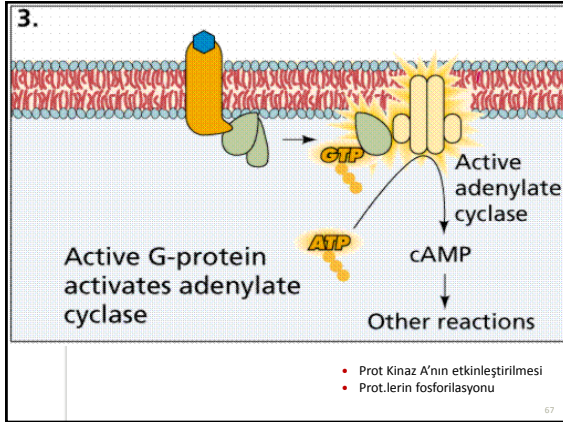
- cAMP
- cGMP
- Ca ya da PIP2
- 2. habercileri bilinmeyenler

64



65





Hüc memb resep → cAMP

- Hipotalamus hormonları, TSH, ACTH, FSH, LH...
- Plazmada serbest halde taşınırlar
- Suda eridikleri ve büyük mol.lü oldukları için memb.dan geçemezler. (*1.haberci*)
- Memb.daki resept ile bağlanırlar
- İnaktif G prot.i aktive ederler
- Aktif G prot → adenilat siklazı aktive eder
- Sitoplazmada ATP → cAMP oluşumunu ↑

Hüc memb resep → cAMP

- cAMP → Prot Kinaz A'yı etkinleştirir
- Hüc içindeki bazı prot.lere ATP'deki P'ın bağlanmasını sağlar (*Prot.lerin fosforilasyonu*)
- Fosfat bağlanan prot.ler
 - Ya etkin hale gelir
 - Ya da etkin olmayan hale geçer
- Bu prot.lere bağlı olarak bilinen olaylar başlar
 - Ör: enzim artışı, hüc zarında geçirgenliğin değişimi, kaslarda kasılma ya da gevşeme, prot ve salgı oluşumu

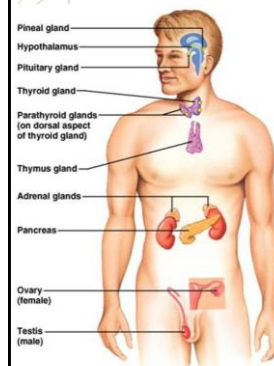
Hücre içi 2. haberciler

- cAMP:** cAMP'ye bağımlı prot kinazı (Prot Kinaz A) etkinleştirir.
- cGMP:** Prot Kinaz G'yi etkinleştirir
- DAG:** Prot Kinaz C'yi etkinleştirir
- IP3:** End. Ret.dan Ca salınımına neden olur
- Ca:** Kalmodulin ve diğer Ca bağlayan prot.leri etkinleştirir. Ca-Kalmodulin bileşiği kalmoduline bağımlı prot kinazları etkinleştirir.

DAG: 2,3 diasilgliserol
IP3: Inozitol 1,4,5 trifosfat

3

Endokrin Bezler

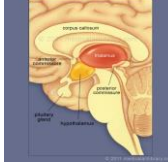


- Hipotalamus
- Hipofiz bezi
- Tiroid bezi
- Paratiroid bezi
- Böbreküstü bezleri
- Pankreas
- Gonadlar-Eşey bezleri
- Diğerleri
 - Böbrekler
 - Pineal bez (Epifiz)
 - Timus bezi
 - Kalp
 - Sindirim kanalı

Hipotalamus

- Beynin tabanında yerleşmiştir.
- Limbik sistemin bir parçasıdır.
- Otonom sinir sistemi ve endokrin sistemi kontrol eder.
- Sinir sistemi ile endokrin sistemi birbirine bağlar.

Sinir sist.nin hemen hemen tüm bölgelerinden bilgi alır. Böylece bir canlı ağrı, acı vs hissettiğinde bu sinyalin bir kısmı hipotalamusa da iletilir. Hipotalamus da vücudun o anki ihtiyaçlarına uygun yanıtların oluşması için hipofiz bezinden ilgili hormonların salınımını kontrol eder.



73

Hipotalamus

- Endokrin sist.i Hipofiz bezi üzerinden kontrol eder
 - Adenohipofizden salgılanan hormonların salgılanmasını düzenleyen,
 - *Salgılatıcı (releasing) Hormonlar* ile
 - *Salgıyı durdurucu (inhibiting) Hormonları* salgılar.
 Bu hormonlar ön hipofize kan yoluyla gelir.
 - *ADH* ve *Oksitosin* hormonlarını sentezler ve nörohipofizden salgılanmalarını sağlar. Bu hormonlar arka hipofize sinir aksonları aracılığıyla gelir.

74

Hipotalamus Hormonları

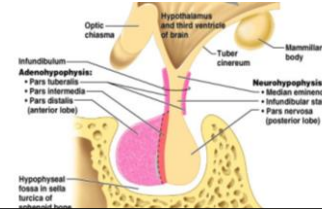
1. **CRH (ACTH-RH)** – Kortikotropin salgılatıcı hormon
2. **TRH (TSH-RH)** – Tirotropin salgılatıcı hormon
3. **GH-RH (ST-RH)** – Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
4. **GnRH (FSH-RH, LH-RH)** – Gonadotropin salgılatıcı hormon
5. **P-RH** – Prolaktin salgılatıcı hormon
6. **MSH-RH** – MSH salgılatıcı hormon
7. **GH-RIH (ST-IH)** – Büyüme hormonu salınımını kısıtlayıcı hormon
8. **P-RIH (P-IH)** – Prolaktin salınımını kısıtlayıcı hormon
9. **MSH-RIH (MSH-IH)** – MSH salınımını kısıtlayıcı hormon

Oksitosin ve ADH

75

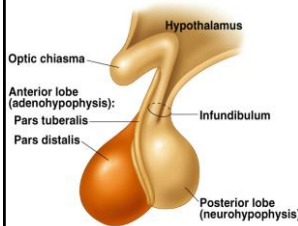
Hipofiz (Pitüiter bez)

- Kafatası boşluğunun tabanındaki sfenoid kemik üzerinde *Sella Tursika* denilen kemik çukur içerisinde bulunur
- Hipotalamusun hemen altında yer alır (*Hipofiz sapı*)
- Embriyonel gelişim, yapı ve işlev bakımından iki ayrı lobdan mg



76

Hipofiz (Pitüiter bez)



Anterior lob (Adenohipofiz)

Epitel dokudan köken almış gerçek bir endokrin bezdir
Salgı hücrelerini içerir

Orta lob (Pars intermedia)

Posterior lob (Nörohipofiz)

Fötal gelişim sırasında beyinin aşağı doğru uzantısından mg
Hipotalamustan köken alan sinir uçlarının sonlandığı bölümdür
Hormon üretilmez

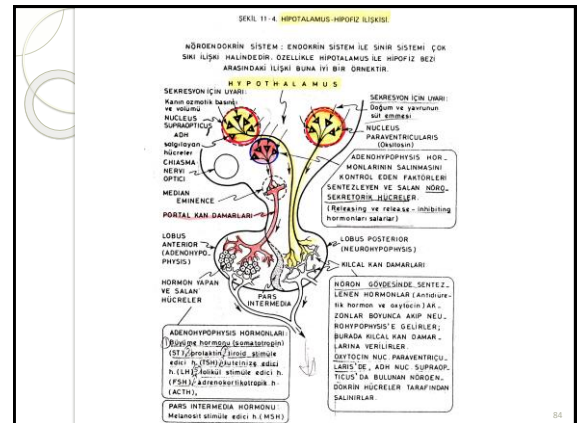
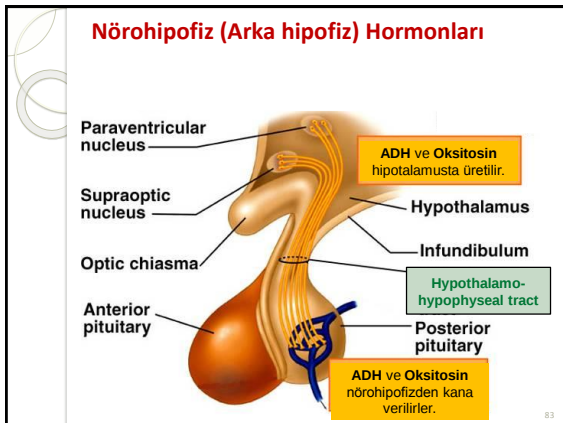
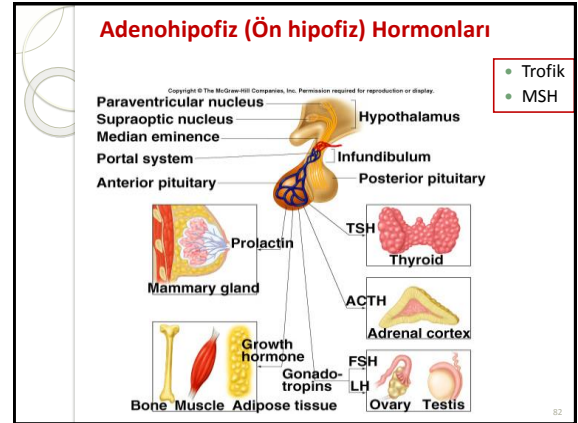
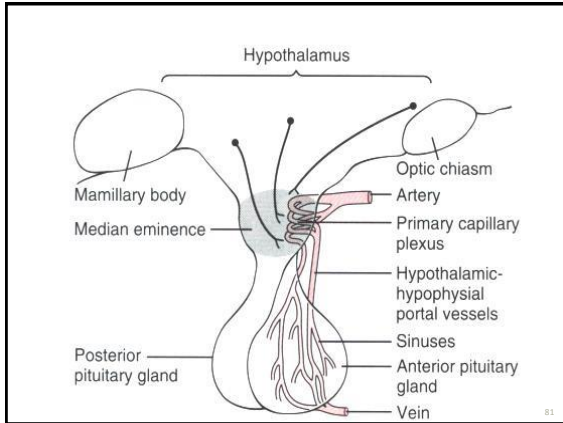
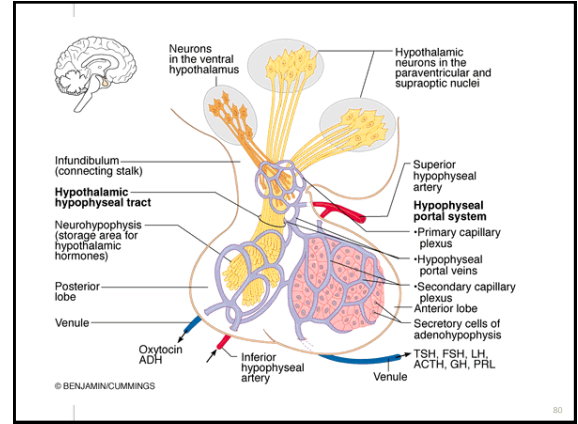
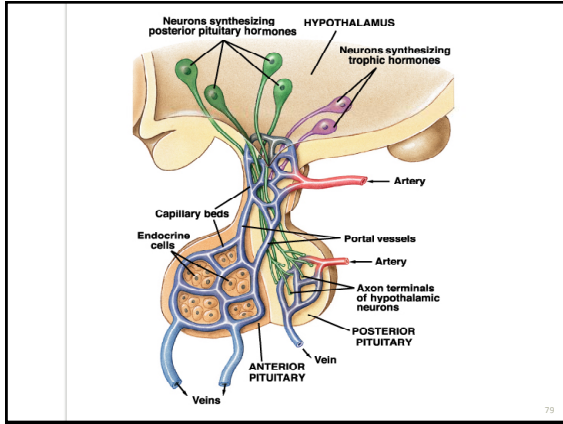
Embriyonel gelişim, yapı ve işlev bakımından iki ayrı lobdan mg

77

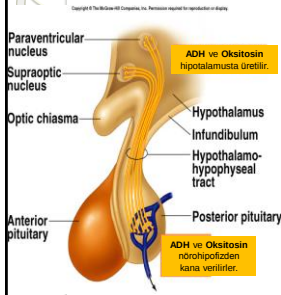
Hipotalamus Hipofiz İlişkisi

- Hipofiz bezi kan damarları ve sinir lifleri ile hipotalamusa bağlantılıdır. Bu bağlantı sinir sistemi ile endokrin sistem arasındaki direkt bir bağlantıdır.
- Hipotalamus ile adenohipofiz arasındaki bağlantı *hipotalamik-hipofiziel portal sistem* adı verilen damar sistemi ile sağlanır.
- Hipotalamus ile nörohipofiz arasındaki bağlantı ise sinirler aracılığıyla gerçekleştirilir. (*Hipotalamik-hipofiziel tract*)

78



Nörohipofiz (Arka hipofiz) Hormonları



- ADH (*Vazopressin*) ve Oksitosin
- Kimyasal yapı – Peptid
- Hipotalamusta üretilirler:
 - ADH: Nuc. supraopticus
 - Oksitosin: Nuc. paraventricularis
- Hipotalamo-hipofizer tract ile taşınırlar
- Arka hipofizde depolanırlar
- Neurosekretörük hücrelerin salgı vezikülleri içinde *neurophysin'e* bağlı olarak bulunurlar
 - Oksitosin: Neurophysin I
 - ADH: Neurophysin II
- Salınimleri **neuroendokrin refleksler** ile kontrol edilir.

85

Oksitosin

- Doğum esnasında uterus kaslarında kontraksiyon (*östrojen etkisinde*)
- Laktasyondaki hayvanlarda süt bezlerinden süt salgılatır (*meme alveolleri, süt kanalları çevresindeki myoepit. hüç.*) **Nöroendokrin refleks**
- Koitus sırasında uterus hareketlerini yaptırır
- Yavru süt emerken de uterusu kontraksiyon mg
- Kanda bulunan oksitosinaz enzimi ile parçalanır
- Klinikte doğumu kolaylaştırmak için (doğal-sentetik)
- Postpartum hemorajiyi durdurmak için (Syntocin + ergometrine)
- Postpartum uterus involusyonu

86

ŞEKİL 11-5. OKSİTOSİN SALGINIŞI VE ETKİLERİ.



87

ADH (Antidiüretik hormon – Vasopressin)

- Nuc. Supraopticus'ta üretilir
- Böbrek tubul hücrelerini etkiler – suya geçirgenlik
- ADH salınımının fizyolojik uyararı → Kanın ozmotik basıncı
- Dehidrasyon durumunda → ADH ↑
- **Vasopressor etki** → Yüksek dozda (Farmakolojik)
- Nuc. Supraopticus ya da nörohipofize giden sinir yollarında bir zedelenme (ör: tümör) → **Diabetes insipidus** (↑ idrar)

88

ŞEKİL 11-6. ANTİDİÜRETİK HORMON (ADH) VE ETKİSİ.



89

Ara (orta) hipofiz (Pars intermedia)

- Kurbağa, sürüngen, balık ve kemirgenlerde çok iyi gelişmiş
- Sığırdada iyi gelişmiş
- İnsan ve diğer memelilerde az gelişmiş, körelmiş
- Yapıca adenohipofize benzer
- **Melanotrop hüç.ler** → MSH (Melanosit stimulan hormon)
- **MSH, Melanofor hormon, Melanotropin, İntermedin**
- Salınımı **MSH-RH, MSH-IH** ve dopaminerjik sinirlerin denetiminde

90

Ara hipofiz (Pars intermedia) Hormonu – MSH

- Bazı aşağı omurgalıların derisinde *melanofor hücreleri* bulunur
- Melanoforların stoplazmasında, koyu renkli pigment madde (melanin) ile dolu granüller bulunur. Bu granüller,
 - Çekirdek çevresinde toplandığında → Deri rengi açılır
 - Stoplazmada yayıldığında → Deri rengi koyulaşır.
- Aydınlıkta MSH salınımı ↓, Granüller çek etrafında, Deri rengi açık
- Karanlıkta MSH kısıtlanmaz, Granüller hücre içinde, Deri rengi koyu
- Deri rengini çevreye uydurma → düşmandan korunma

91

Ara hipofiz (Pars intermedia) Hormonu – MSH

- İnsan ve diğer memelilerde pigment granülleri hareket edebilen melanoforlar bulunmaz
- Melanin pigmenti üreten *melanositler* bulunur
- Gözün orta katmanı, piyama ve derinin dermis katmanında
- Gözü ve deriyi UV ışınlarının zararlı etkilerine karşı korur
- MSH, melanositlerde melanin oluşumunu ↑ ve pigment taneciklerinin stoplazmada dağılımına neden olur
- Üretilen melanin fazla melanosit içinde kalmaz ve epidermis hücrelerine yayılır → deri rengi koyulaşır → ışık emilimi ↑, UV ışınlarının daha derinlere girmesi önlenir
- İnsanlarda gebelikte ve Addison Hast. nda pigmentasyon ↑ (ACTH)
- İnsanlarda epifizden salınan *melatonin* → Pigmentasyonu önler

92

Adenohipofiz Hormonları

- Ön hipofizde bulunan endokrin hücreler tarafından sentezlenip salınırlar.
 - Tirotrop → TSH
 - Kortikotrop → ACTH ve β-LPH
 - Gonadotrop → FSH ve LH
 - Somatotrop → GH (ST)
 - Laktotrop (Mamotrop) → Prolaktin (PRL)
- Salınımları hipotalamus hormonları ile kontrol edilir.
- TSH, ACTH, FSH, LH → Trofik hormon
- GH, PRL → Endokrin olmayan dokuları

93

Prolaktin (PRL) (LTH)

- Laktotrop H, Laktojenik H, Mamatropin, Mamotrop, Galaktin, Laktotropin
- Lüteotropin, Lüteotropin, Lüteotrop H. (LTH)
Sığır, Fare, Koyun, Karkas
(İnsan ve diğer memelilerde CL üzerine etkisi yoktur)
- Adenohipofizde → Laktotrop hücreler
- Peptid yapısında
- Meme bezi, ovaryum, testis, uterus, böbrek, prostat ve KC gibi birçok dokuda değişen # prolaktin reseptörü bulunur
- Östrojenler → Prolaktinin reseptöre bağlanmasını ↑

94

Prolaktin (PRL)

Salınımı:

- Hipotalamustan salınan *P-RH* ve *P-IH* (daha etkili) denetiminde
- Ön hipofizden sürekli salınır, gün içi ritim gösterir
- Uyku, egzersiz, zorlanım, östrus → PRL salınımını ↑
- En güçlü uyaran → yavrunun emmesi (1 h süreyle salınım x10 ↑)
- Gebelik ilerledikçe kandaki düzeyi ↑, Gebelik sonunda max. a ulaşır, Postpartum 8 h sonra normal düzeye döner.

95

Prolaktin (PRL) – Etkileri

- Dişilerde meme bezlerini geliştirir (E2, P4, GH da gerekli)
Kanal ve alveol epit hücre çoğalma ve başkalaşımı
Salgı taneciklerinin # ↑
- Süt prot. lerinin sentezini ve süt yapımını artırır
E2, P4, insülin, glikokortikoidler, PTH, T4
- Gebelik sırasında meme bezlerini laktasyona hazırlar fakat süt sekresyonu olmaz (Plasentadan E2 ve P4)
- Doğum sonrası laktasyonun başlamasını ve sürekliliğini sağlar
yavrunun emmesi → hipot → P-IH inhibisyonu → PRL ↑...
Sütün memeden indirilmesi için....
sütten kesim → P-IH ↑

96

Prolaktin (PRL) – Etkileri

- Memelilerde analık
- Kanatlılarda kuluçka içgüdüsünü güçlendirir
- Güvercinlerde kursak sütünün oluşumunu uyarır
- Kurbağa larvalarında kuyruk büyümesini
- Emzirme döneminde $\uparrow$ PRL, FSH ve LH'yi kısıtlayarak ovulasyonu önler



Aşırı PRL Salınımı

- FSH, LH ve steroid hor. oluşum ve salınımını kısıtlar
- Kadınlarda → Amenore, Galaktore,
- Erkeklerde → Libido düşüklüğü, Oligospermi, Jinekomasti, Kısırlık

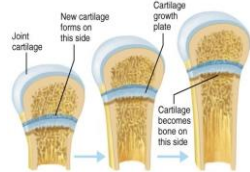
97

4

98

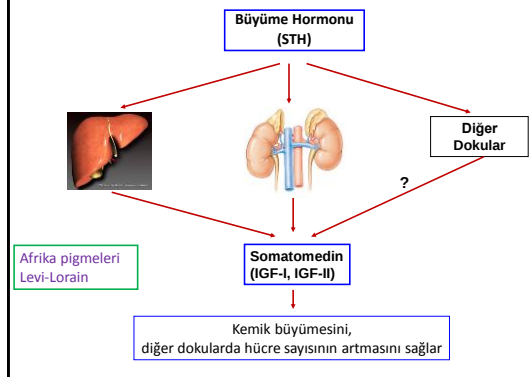
Büyüme Hormonu (STH, ST, GH)

- *Somatotropik H., Somatotropin (ST), Growth H (GH)*
- En önemli uyaran hücrelerin aa gereksinimi / hipoglisemi, egzersiz
- Hemen hemen tüm vücut dokularında etkisini gösterir
- Özellikle somatik organların (kemik gb) büyümesine
- Kıkırdak plak üzerine doğrudan etkimez
- Somatomedin
- Diğer dokularda hücre # ve boyutunda artışa neden olur



99

Somatomedin Teorisi



Büyüme Hormonunun Metabolik Etkileri

Protein Metabolizması Üzerine Etkileri

- Bütün dokularda prot sentezini $\uparrow$ ⇒ Doku büyümesi
 - Hücre memb.ından aa transportunu $\uparrow$
 - mRNA yapımını $\uparrow$
 - Ribozomlarda prot sentezini $\uparrow$
 - Prot ve aa katabolizmasını $\downarrow$ (Anabolik etkili)

Yağ Metabolizması Üzerine Etkileri

- Yağ depolarından yağ asitlerini mobilize eder (*Ketogenik etki*)

Asetil CoA $\rightleftharpoons$ Asetoasetat + D-3-hidroksi bütirat
Aseton
- Kan SYA düzeyini $\uparrow$
- Yağların enerji için kullanımlarını $\uparrow$ (Vücut enerjisinin glikojen ve aa.lerden sağlanmasını $\downarrow$)

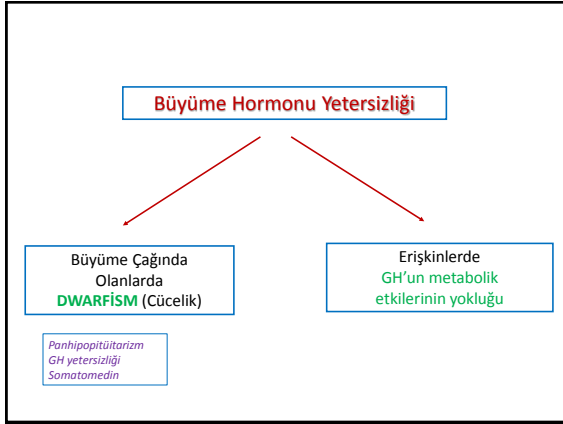
100

Büyüme Hormonunun Metabolik Etkileri

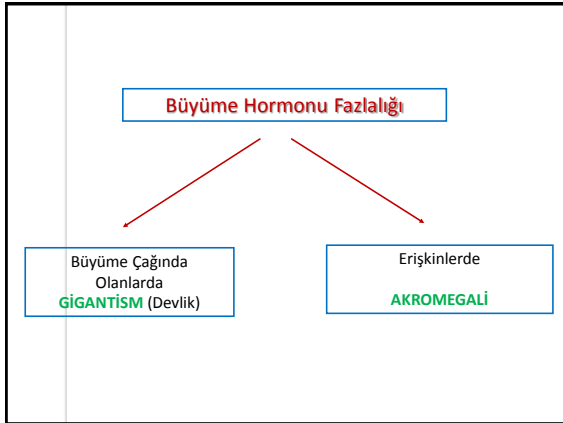
CH Metabolizması Üzerine Etkileri

- Glikojenolizisi $\downarrow$
- Glukozun enerjisi olarak kullanımını $\downarrow$
- Hücrede glikojen depolanmasını $\uparrow$
- KC ve kaslarda yağ asidinden glukoz sentezini $\uparrow$
- Hiperglisemiye neden olur ⇒ insülin salınımı $\uparrow$ ⇒ glukozun hücrelere alınması ve kullanımını $\uparrow$ ⇒ hiperglisemiyi düzeltir.
- Glikojen depolarının dolması
- *Divabetojeniktir*
 - KCde glukoz yapımını $\uparrow$ + dokuların glukoz kullanımını $\downarrow$
 - Hiperglisemi ⇒ *Hipofizer Diyabet* ⇒ *Pankreatik diyabet*
- Bağırsaklardan Ca emilimini $\uparrow$, böbrekten Na ve K ekskresyonunu $\downarrow$

101

**Pitüiter Dwarfism**

104

**Gigantism**

105

Gigantism**Gigantism**

106

Akromegali



109

Akromegali



110

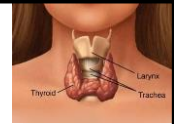
Somatostatin

- Hipotalamustan salgılanır (*GH-RIH, ST-IH*)
- Adenohipofizden GH salınımını inhibe eder
- Mide, bağırsak ve pankreastan (D hücreleri) da salınır
- İnsülin, glukagon, gastrin ve pankreasın egzokrin salgısını inhibe eder
- Mide hareketlerinde de inhibisyon

111

Tiroid Bezi

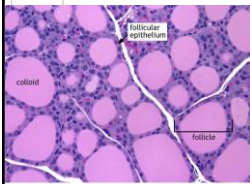
- En büyük endokrin bezdir
- H harfine benzer
- Larenksin sonu, tracheanın başlangıcının iki tarafında iki lob halinde
- Dil ve göğüste de bulunabilir (ektopik)
- Kan damarlarına zengindir (4-6ml/gr/dk)
- Foliküler yapıdadır. Folikül çeperi tek sıralı epit hücreleri ile çevrili
- Folikülerin içinde glikoprotein yapısında **koloid madde** vardır.



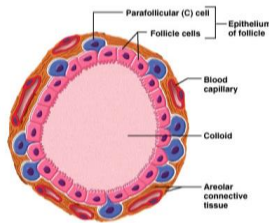
- Koloid madde, T3, T4, **tiroglobülin**'den oluşur
- Hüc.lerin kolloide bakan uçları **Reabsorbsiyon lakuna**'ları mg - (*pinositoz*)
- Folikül aralarında **C hücreleri** bulunur (Calsitonin – CT)

112

Tiroid Bezi



Tiroid Folikülü



(e)

113

Tiroid hormonları;

- Dokuların normal fonk. u için gerekli metab hızını ayarlar,
- Vücut doku hü.lerinin O2 kullanımını artırır,
- CH ve lipid metab. larının ayarlanmasına yardım eder,
- Hayvanlarda ve insanda büyüme ve gelişme için gereklidir
- Amfibiya da metamorfoz için gereklidir,
- Yaşam için mutlak gerekli olmadığı halde yokluğunda fiziksel ve mental gerileme görülür.

114

Tiroid Hormonu Yapımı ve Salınması

- Başlıca hormonları, **T₄** (Tiroksin) ve **T₃** (Triiodotironin)
- İyot besinlerle 3 formda alınabilir:
 - $I^- \Rightarrow$ **iyon halinde iyodid** (indirgenmiş formda)
 - $I_2 \Rightarrow$ **Okside olmuş formda iyot** (element halde)
 - Organik bileşik halinde**
- Organik ve element halindeki iyot, sind ve emilim sırasında iyodid'e indirginir ve plazmada org olmayan iyodid (I^-) halinde bulunur.

115

Tiroid Hormonu Yapımı ve Salınması

Tiroid Hormonu Yapımı ve Salınması

- Foll. hüç.leri iyodid'i AT ile kandan hüç içine alır. (iyodid akümülayonu) ($T/S (I^-)$ oranı = 25-50/1)
- Iyodid AT'u $\Rightarrow$ TSH $\uparrow$; Perklorat, tiyosiyanat önler
- Hüç içine giren iyodid (I^-) peroksidaz ile oksitlenir $\rightarrow$ iyot (I_2)
- Iyot tirozin tarafından tutulur $\Rightarrow$ Mono- ve diiodotirozinler mg
- İyodine edilmiş iki tirozin mol.ünün oksidatif olarak birleşmeleri sonucunda da tiroksin (T₄) ve triiodotironin (T₃) ler mg

116

Tiroid Hormonu Yapımı ve Salınması

- Tiyourasil** ve **Karbimazol** gb antitiroid ilaçlar
 - iyodine edilmiş iki tirozin mol.ünü bağlayan enzim sist.ini
 - iyodidi iyoda çeviren peroksidaz enzimini inhibe eder.
- Tiroglobulin**, folikül hüç.lerince sentezlenip kolloid içine verilir
- Kolloid içinde **tirozin** aa'nden T₃ ve T₄ sentezlenir
- Sentezlenen hormonlar salıncıncaya kadar tiroglobuline bağlı tutulur
- Salınacakları zaman kolloid pinositoz ile reab. lakunaları içine alınır
- Lizozom enzimlerince hormon-tiroglobulin kompleksi ayrılır
- Serbest kalan T₃ ve T₄ kana verilir (90% T₄, 10% T₃)
- Hüç düzeyinde asıl aktif olan T₃
- TSH**, iyodid AT'unu, hormon sentezini, kolloid pinositozunu ve kana hormon salınımını hızlandırır.

117

Etki mekanizması ve Regülasyonu

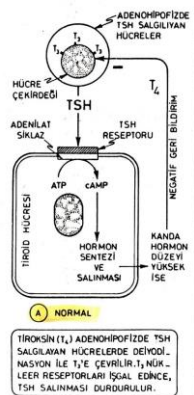
- Birçok enzim ve hemen tüm organ sist.lerini etkilerler
- Büyüme ve farklılaşmada rol oynarlar
- Reseptörleri çekirdek**
- Reseptörlerin affinitesi T₃'e daha fazla**
- T₃-reseptör kompleksi sentezlenecek prot.e ait mRNA oluşumunu $\uparrow$
- Soğuk, şiddetli ve ani heyecan, üzüntü...etc $\rightarrow$ Hipotalamustan TRH (TSH-RH) $\rightarrow$ Adenohipofizden TSH $\rightarrow$ Tiroid bezinden T₄, T₃
- Kanda tiroid hormonlarının düzeyi artınca, adenohip.deki nükleer reseptörler T₃ ile işgal edilir ve TSH yapımı $\downarrow$ (**Negatif feedback**)

118

Tiroid Bezinde Otoregülasyon

- Tiroid hormonunun vücudun ihtiyacına göre ayarlanmasında **diğer düzenleyici mekanizmalara** ilave olarak tiroid bezinin kendi içinde düzenleyici (**otoregülasyon**) mekanizmaları da vardır.
- Kullanıma hazır iyodid mik yükseks, bezin tüm aktivitesi $\downarrow$
- Diğer hiçbir endokrin bezde hormon sentezi için gerekli substratın çokluğu hormon sentezini azaltmaz.
- Hormon sentezi azalmasına rağmen kan hormon düzeyi azalmaz. Bezde uzun süre yetecek kadar hormon depolanmıştır.
- Tiroid fonk.u TSH tarafından kontrol edile de TSH yokluğunda tiroid bezi iyodid transport mekanizmasını ayarlayabilir.
- Besinlerle alınan iyot mik iyodid transportunu etkiler,
 - Fazla iyot akımında $\Rightarrow$ Iyodid trans. $\downarrow$
 - Az iyot alımında $\Rightarrow$ Iyodid trans. $\uparrow$

119



120

Tiroid Hormonlarının Etkileri

Genel Metabolizma Üzerine Etkileri (Kalorijenik Etki)

- Dokuların metab hızını ↑ (Vücutta ısı üretimi ↑)
Yetersizliğinde BMH 30-45% ↓; Fazlalığında 50-100% ↑
- Tiroksin enj ⇒ birkaç h içinde BMH belirlenir ↑, 6 gün
- Tiroksin enj sonrası BMHdaki artış enj öncesi BMHa bağlı
- Dokuların O₂ kullanım hızını ↑
(Beyin, dalak, lenf yumruları, testis, uterus ve ön hipofiz)
- Mitokondri #, mitokondri memb geçirgenliğini, ATP sentezini, oksidatif fosforilasyonu ↑
- Mitokondrilerde TH reseptörleri
- Birçok hüç içi enzimin (esp mitokondri enzimlerinin) miktarını ↑

121

Tiroid Hormonlarının Etkileri

Protein Metabolizması Üzerine Etkileri

- Prot sentezini arttırması, özgül enzimlerin sentezini ↑, diğer metabolik olaylar hızlanır
- Prot metab üzerine etkisi **hayvanın metabolik durumuna ve hormon dozuna** bağlı olarak değişir (Bifazik etki)
 - Tiroidektomili ratlara ve Kretinizmli çocuğa fizyolojik dozda hormon enj ⇒ Prot sentezini ↑, nitrojen ekskresyonunu ↓
 - Yüksek dozda (enj ya da aşırı üretim) ⇒ Prot sentezini önler, Prot katabolizmasını ↑, nitrojen ekskresyonunu ↑, kilo kaybı
- Uzun süreli yüksek dozda ⇒ kaslarda zayıflama, tirotoksik miyopati

122

Tiroid Hormonlarının Etkileri

CH Metabolizması Üzerine Etkileri

- Tüm evrelerini etkiler
- Bağırsaklardan glukoz emilimini ↑
- Dokularda glukoz kullanımını ↑
- KC, iskelet kası ve kalpte glikojenolizisi ↑ ve kan glukoz düzeyini ↑
Bu durum başlangıçta glukozüriye neden olabilir. Fakat katabolizma ve Epi salınımının artmasıyla KC glikojeni tükenir ve kan glukoz düzeyi ↓
- Doza bağlı bifazik etki (Prot metab gb)
 - Düşük dozda ve insülin varlığında ⇒ glikojen sentezini ↑
 - Yüksek dozda ⇒ KCde glikojenolizisi hızlandırır Glikoneogenezisi de arttırdığından şeker hast.nı kötüleştirir.

123

Tiroid Hormonlarının Etkileri

Lipid Metabolizması Üzerine Etkileri

- Tüm evrelerini (sentez, mobilizasyon, parçalanma) etkiler
- Lipolizisi daha çok etkilediğinden fazlalığında lipid depoları ↓, kana geçen SYA'nın oksidasyonunu hızlandırır, kanda lipid düzeyi ve kolesterolü ↓
- Lipolizisi arttırır. Bunu da,
 - Adenilat siklaz-cAMP mekanizmasını uyararak ve
 - Dokuları diğer lipolitik mad.lere (kateşolaminler, GH, glukagon gb) daha duyarlı hale getirerek yapar
- Kolesterolün dışkı ile atılmasını ve safra asitlerine dönüşümünü ↑
- Hiperkolesterolemi ile seyreden koroner kalp hast.larında denenmiştir.

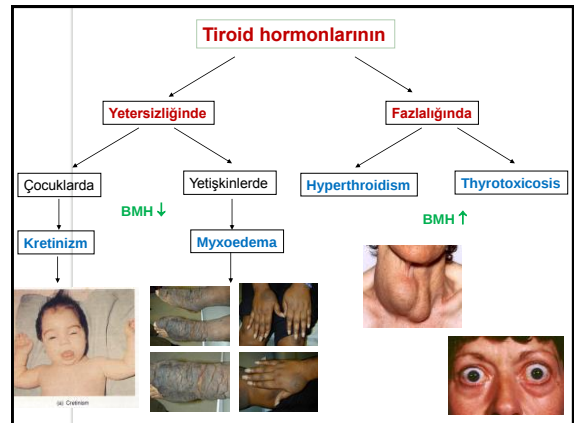
124

Tiroid Hormonlarının Etkileri

Vitamin Metabolizması Üzerine Etkileri

- Enzim sentezini arttırdığından Vit ihtiyacı da artar (Vit.ler birçok enzim ve koenzimlerin yapısına girer)
- TH fazlalığında tiyamin, riboflavin, Vit B12, ve C vitamini ihtiyacı ↑
- Vit.lerden bazı koenzimlerin sentezi için TH gereklidir
 - Karotenden Vit A sentezi ve Vit A'nın retinene dönüşümü için TH gerekli
 - Hipertiroidizmde Vit A yetersizliği görülebilir

125



Tiroid Hormonlarının Fazlalığı

Hipertiroidizm

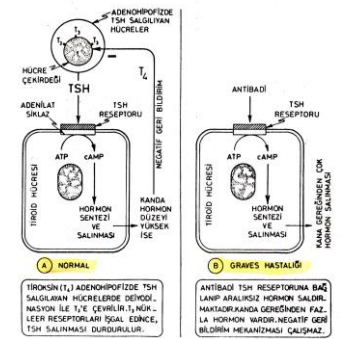
- Tiroid bezinin gereğinden fazla hormon üretmesi (Hiperfonk)

Tirotoksikozis

- Dokuların gereğinden fazla Tiroid hormonuna maruz kalması (Tiroid adenomasi, ektopik odak)
- En önemli nedeni Graves Hast (Yaygın toksik guatr) - Otoimmün

127

ŞEKİL 11-18. NORMALDE VE GRAVES HASTALIĞINDA TIROID BEZLERİNİN UYARILMASI.



128

Tiroid Hormonlarının Fazlalığında

- BMH, enerji ve ısı üretimi ↑, Sıcaklığa dayanıksızlık
- İştah ve yem tüketimi ↑
- Vücut prot ve depo yağının katabolizması arttığından kilo kaybı
- Sinirliklik , agresyon, huzursuzluk, ani heyecanlanma, yerinde duramama (hiperkinezi), uykusuzluk
- Sinirlerin kolay uyarılabilir olması nedeniyle eller, dil ve göz kapaklarında titremeler (tremor)
- Egzoftalmus
- Kaslarda zayıflık → sürekli yorgunluk
- Kalp atım volümü, atım sayısı ↑. Doku ve deride kan akımında ↑
- Vücut ve eller sıcak, nemli, terleme
- Genellikle tiroid bezi büyümüşür (guatr)
- Solunum kaslarında zayıflet nedeniyle vital kapasitede ↓ ve dispne
- Mide bağırsak hareketlerinde bozukluk

129

Tiroid Hormonlarının Azlığı

1. Tiropriyik Hipotiroidizm

Tiroid bezi dokusunun azlığı ya da yokluğu sonucu TH yokuğu ya da azlığı nedeniyle mg.

Doğuştan tiroid bezinin olmaması, radyoaktif iyot ile tahribi, tiroidektomi, tiroid dokusuna karşı otoantikorların varlığı

2. Trofopriyik Hipotiroidizm

Hipotalamus ya da hipofiz bezi hast.larına bağlı olarak tiroid bezi uyarılmasındaki aksaklık sonucu mg

TSH mekanizmasının herhangi bir yerinde kusur ⇒ tiroid bezi gereğince uyarılamaz ⇒ kısmi atrofi ve TH yetersizliği

Hipofiz nekrozu, hipofiz tümörü

130

Tiroid Hormonlarının Azlığı

3. Goitrous Hipotiroidizm

Tiroid hormonu biyosentezindeki bozukluklar sonucu mg

Dış Faktörler

- * Yetersiz I₂ alımı
- * Antitiroid maddeler
- * Antitiroid etkili ilaçlar

İç Faktörler

- * Hormon biyosentezinde genetik bozukluklar
- * Çeşitli yapı ve fonk bozuklukları

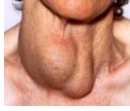
131

5

132

Endemik Kolloid Guatr

- TH'nun esas maddesi iyod
- Günde ~ 0.1-0.2 mg iyod alınması gerekir
- Bazı bölgelerde (İsviçre Alpleri, Andlar, Amerikanın Göller bölgesi) toprak, su ve bitkilerdeki iyod mik çok düşüktür
- Besinlerle yeterli iyod alınamazsa $\Rightarrow$ yeterli TH üretilemez
- TH düzeyi düşük olduğunda $\Rightarrow$ negatif feedback ile TSH inhibe edilemez
- Fazla miktarda ve sürekli TSH salgılanır
- Tiroid hücrelerinin folikül içine fazla mik tiroglobulin salgılamasına neden olur
- Foliküllerin aşırı büyümesi sonucu tiroid bezi normalin x10-20 büyür
- Yemek tuzlarına KI ilavesi



133

Tiroid Hormonlarının Azlığında

- BMH, ısı üretiminde azalma, soğuğa duyarlılık
- Yorgunluk, aşırı uyku hali, ileri derecede kas güçsüzlüğü
- Kan hacmi, kalp atım #sı ve debide azalma
- İştah $\downarrow$, kilo alma (hidrofilik mukopolisak.lerin dokularda depo edilmesi), konstipasyon
- Zihinsel fonk.larda yavaşlama, hafıza zayıflığı, kavrama noksanlığı
- GFR'de azalma sonucu idrar mik.ında azalma
- Kadınlarda libido $\downarrow$, ovulasyonu önler, menstrual kanama düzensizlikleri, fertilitide $\downarrow$, yavru atma
- Erkeklerde libido kaybı, impotens, oligospermi
- Saçlarda kuruma, kırılma, saç dökülmesi, deride pullanma, tırnaklarda kırılma ve uzamalarında yavaşlama
- Miksödem

134

Tiroid Hormonlarının Azlığında

Miksödem

- Tiroid işlevinin hiç olmadığı hastalarda mg
- Gözaltında torbalanma, yüzde şişme
- Fazla mik.da **hyalüronik asit** ve **kondrotin sülfatın** hücreler arasında aşırı mik.da doku jelinin oluşumuna $\Rightarrow$ hücreler arasında aşırı sıvı toplanmasına neden olur.
- Toplanan aşırı sıvı jel yapısı nedeniyle oldukça hareketsizdir ve oluşan ödem çukur yapmayan tiptedir.



135

Hypothyroidism Tedavi öncesi ve sonrası



136

Tiroid Hormonlarının Azlığında

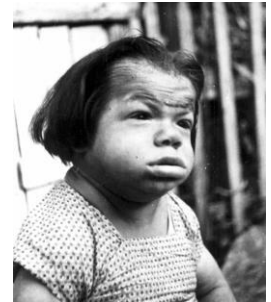
Kretinizm

- Fötal hayat, bebeklik ve çocukluk dönemlerinde görülen aşırı hipotiroidizm sonucu şekillenir
- MSS'nin gelişimi kusurludur. Nöron, dendrit ve aksonlar normal gelişemez
- Büyüme yetersizliği ve zihinsel gerilik ile karakterize
- Saçlar seyrek, kuru, kalın, Deri kuru
- Kretende tipik olarak iskeletin büyümesi, yumuşak doku büyümesinden daha fazla baskılanır
- Bu orantsız büyüme sonucu yumuşak dokular aşırı büyür ve kreten şişman, tıknaz, kısa boylu çocuk görünümü kazanır
- Bazen dilde aşırı büyüme sonucu nefes alma ve yutkunmada aşırı zorluk . Bazen de boğulma

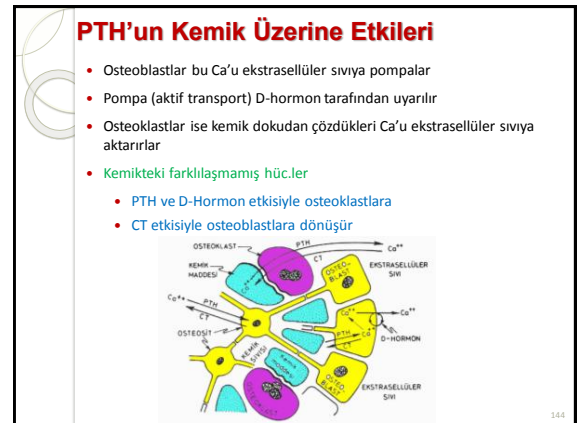
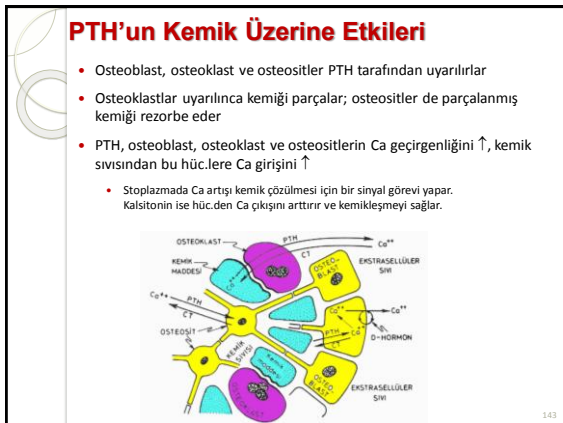
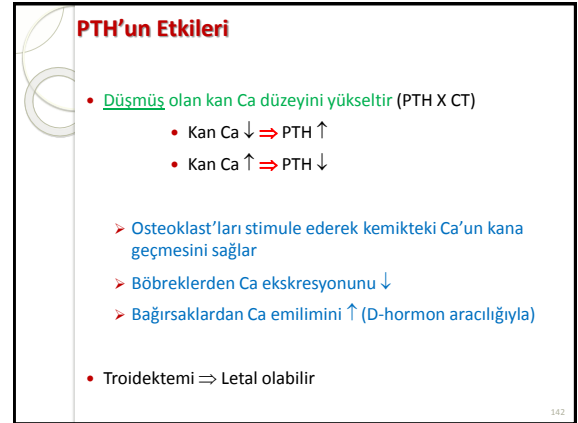
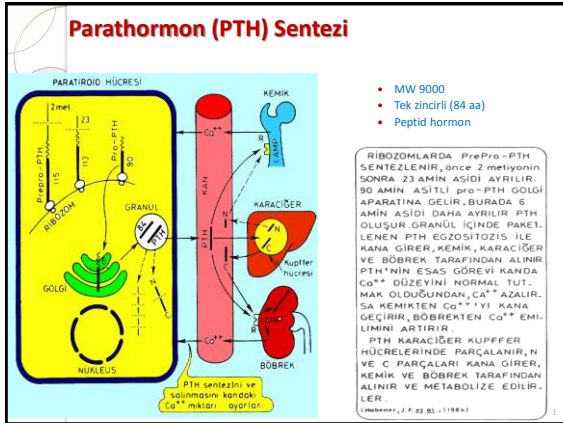
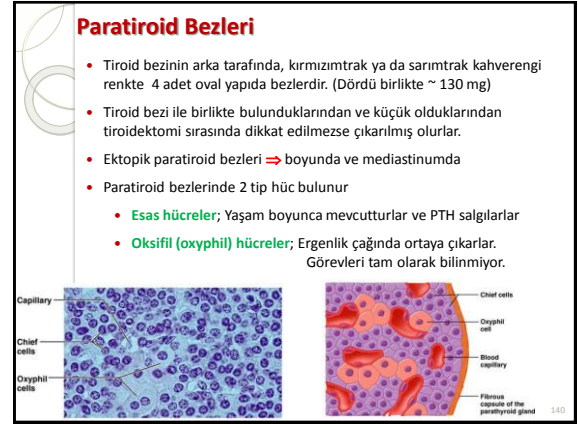
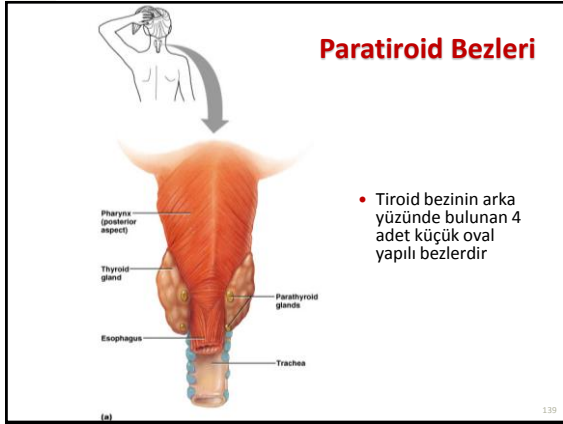


137

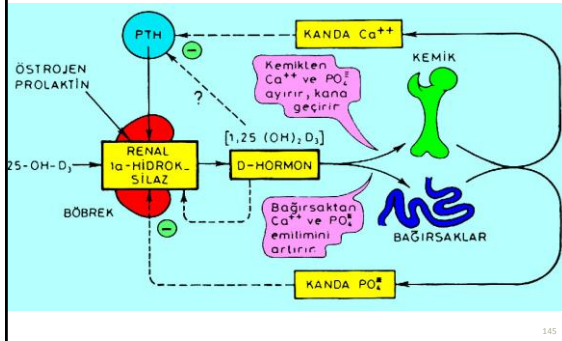
Cretinism



138



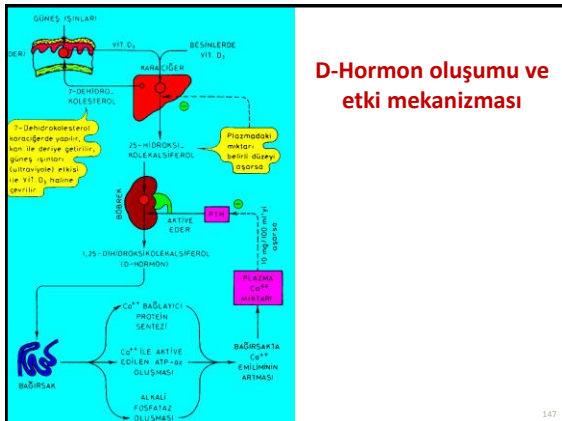
Bağırsaktan Ca ve PO₄ Emilimi için D-Hormon sentezinin ayarlanması



Bağırsaktan Ca ve PO₄ Emilimi için D-Hormon sentezinin ayarlanması

- Böbrekte D-Hormon sentezi, kan Ca ve PO₄ miktarı tarafından hassas bir şekilde ayarlanır.
- PTH, D-Hormon sentezini uyarır
- Kanda Ca ve PO₄ ↓ ⇒ PTH ↑ ⇒ 1a-Hidroksilaz enzimini uyararak D-Hormon sentezini ↑ ⇒ D-Hormon da hem kemikten kana Ca ve PO₄ geçişini hem de bağırsaklardan Ca ve PO₄ emilimini ↑ ve böylece kan Ca düzeyi normale getirilmiş olur.
- Kanda Ca ↑, PTH yoluyla; PO₄ ↑ ise doğrudan 1a-Hidroksilazı inhibe eder ve D-hormon üretimi baskılanır.
- D-Hormon artışı da 1a-Hidroksilazı inhibe eder
- Östrojen ve Prolaktin ⇒ D-Hormon sentezini ↑ (Gebelikte Ca ihtiyacı ↑)

D-Hormon oluşumu ve etki mekanizması



PTH Salınımının Düzenlenmesi

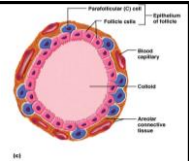
- Kan (ekstraselüler sıvı) Ca düzeyi
Humoral, sinirsel, hormonal uyarın
- Vit D metabolitleri
- MSS de PTH salınımına etkili olabilir.
Paratiroid bezlerinde sinir uçları ve katekolamin reseptörleri tespit edilmiştir.
Fakat katekolaminler PTH salgılanmasında primer düzenleyici değildirler.

PTH'un Etkileri

- Esas görevi plazma iyonize Ca düzeyini belirli sınırlar arasında muhafaza etmektir.
- Kemik, böbrek ve bağırsaklar üzerine etki ederek kan Ca düzeyini sürekli olarak kontrol eder ve düzenler.
- Kan Ca düzeyini ↑, fosfat düzeyini ↓
- Ca'un distal tubulde geri emilimini ↓, idrarda Ca çıkarılmasını ↓, fosfat çıkarılmasını ↑
- Kan Ca düzeyi düştüğünde Ca'un kemikten kana geçişini sağlar.
- Serum alkali fosfataz miktarını ↑
- Böbrekte 1-a hidroksilaz aktivitesini ↑ (25-OH-D₃ → 1,25 (OH)₂-D₃)
- Osteoblast, osteoklast ve osteositlerin Ca'a geçirgenliğini ↑

Kalsitonin – CT

- 32 aa'ten oluşmuş polipeptid hormon
- Tiroid bezinin C hücrelerince yapılır
- Kan Ca düzeyi arttığında salınır
- Artmış olan kan Ca düzeyini düşürerek normal Ca düzeyinin korunmasını sağlar
- Serebrospinal sıvı, hipofiz, timus, KC, AC, bağırsaklar ve idrar kesesinde de tespit edilmiştir (Total tiroidektomi sonrası CT düzeyi 0 olmaz)



Salınımının kontrolü

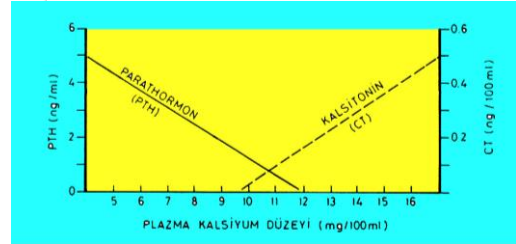
- Kan Ca düzeyi
- β-adrenerjik agonistler, dopamin, östrojen, gastrin ve sekretin de CT salınımına neden olur

Kalsitonin Etkileri

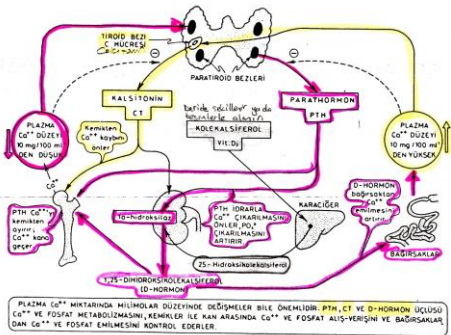
- Kemik ve böbreği etkileyerek kan Ca düzeyini ayarlar
- Kan Ca düzeyini ↓
- Kemikte osteoblastları uyarak kandan Ca' u alıp kemikte depolanmasını sağlar.
- Kemik yıkımını ve kemikten kana Ca geçişini azaltır
- Kandaki Ca'un kemiğe geçişini sağlar
- Böbrekte Ca ve PO₄'ün geri emilerek kana geçişini önler, idrarla atılmalarını artırır
- Gebelikte ve laktasyonda kemikten gereğinden fazla Ca çözülmesini önler

151

Plazma Ca Düzeyi, PTH ve CT ilişkisi



Kalsiyum Dengesinin Düzenlenmesi (Ca Homeostasis'i)



PLAZMA Ca⁺⁺ MİKTARINDA MÜHİM OLARAK DÜZENLENİR. DEĞİŞİMİN BİLE ÖNEMLİSİ PTH, CT VE D-HORMON UÇUŞU Ca⁺⁺ VE FOSFAT METABOLİZMASINI, KEMİKLER İLE KAN ARASINDA Ca⁺⁺ VE FOSFAT ALIŞ-VERİŞİNİ VE BAĞIMSIZLIK DÜZENLER.

• Böbreküstü bezleri

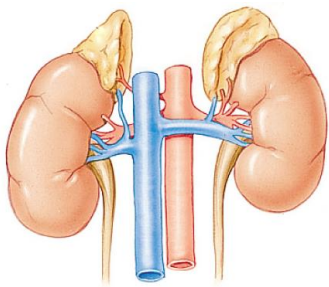
- Adrenal Korteks
 - Aldosteron
 - Kortizol
 - Sex steroidleri
 - Addison Hast
 - Cushing Sendromu
 - Adrenogenital Send.
- Adrenal Medulla
 - Adrenalin
 - Noradrenalin

• Pankreas

- Insulin
- Glukagon
- Somatostatin
- Diyabet

154

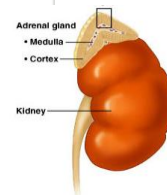
Böbreküstü Bezleri



155

Böbreküstü Bezleri

- Ontojeni, morfoloji ve fonk bakımından birbirinden farklı 2 endokrin bezden mg
- Adrenal medulla; Ektoderm kökenli
SSS ile ilişkili
Kateşolaminler (Epi, NE)
- Adrenal korteks; Mezoderm kökenli



Kortikosteroidler

Mineralokortikoid (Su, Na, K)

Glukokortikoid (CH, prot ve lipid metab)

Sex steroidleri (Androjenik hormonlar)

dehidroepiandrosteron, E2, P4

Reproduksiyon – önemsiz,

bazı korteks anormalliklerinde)

156

Glikokortikoidlerin Fonk - KORTİZOL

- Akut olarak adrenal bezleri çıkarılmış hay.larda mineralokortd. enj.u hay.ın yaşamını kurtarabilmesine rağmen hayvan normal durumuna dönemez.
- Prot, CH ve lipid kullanımını sağlayan metabolik sist.ler oldukça düzensizdir.
- Hayvan farklı tipteki fiziksel ve hatta mental strese karşı koyamaz ve sol yolu enf.u gb ufak rahatsızlıklar ölümüne neden olabilir.
- Bu nedenle, glikokort.ler hay.ın yaşam süresinin uzamasında mineralokort.ler gb önemli fonk.lara sahiptir.
- Adrenal korteks H.larının glikokort. aktivitesinin en az 95%'i **kortizol (hidrokortizon)** tarafından sağlanır.
- Az salgılanmakla birlikte önemli mik.da glikokortikoid aktivitesi **kortikosteron** ile de sağlanır.
- Sentetik - **Prednison, prednisolon, deksametason**

169

Kortizolün CH Metabolizmasına Etkileri

- Glikoneojenezin uyarılması**
KC'de glikoneojenezisi 6-10 kat ↑
KC hüç.lerinde aa.leri glikoza çeviren enzimleri ↑
Başlıca kas olmak üzere KC harici dokulardan aa mobilizasyonunu ↑
Sonuç olarak KC'de glikoneojeneze katılacak daha fazla mik.da aa plazmada hazır olarak bulunur ve glikoz yapımı ↑, KC glikojen depoları da belirgin olarak ↑
- Hücreler tarafından glikoz kullanımının azaltılması**
Tüm vücut hüç.lerinde glikoz kullanımını orta derecede ↓
- Kan glikoz düzeyinin artması ve adrenal diabet**
Glikoneojenezin ↑ + glikoz kullanımında ılımlı ↓ → Hiperglisemi
Kan glikoz düzeyindeki ↑ bazen çok fazla olur (normalin 50% veya daha fazlası) ve bu duruma da **adrenal diabet** denilir.

170

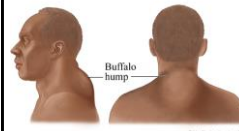
Kortizolün Protein Metabolizmasına Etkileri

- Hücrel prot.lerde azalma**
KC hariç tüm vücut hüç.lerinde prot depolarını ↓
Hem prot sentezini ↓ hem de prot katabolizmasını ↑
- Kortizole bağlı KC ve plazma prot.lerinin artması**
Vücut prot.leri azalırken KC prot.leri ↑
KC'de yapıldıkları için plazma prot.leri de ↑
- Kan aa.lerinin ↑, aa transportunun KC dışı dokularda ↓, KC hüç.lerine ise ↑**
KC dışı dokulardan aa.leri mobilize eder
Plazma aa mik.nın ↑ ve KC'e aa transportunun ↑ sonucu KC'de aa kullanımı ↑ ve buna bağlı olarak;
1) KC'de aa.lerin deaminasyon hızı ↑
2) KC'de prot sentezi ↑
3) Plazma prot.lerinin yapımı ↑ ve
4) aa.lerin glikoza dönüşümü ↑

171

Kortizolün Yağ Metabolizmasına Etkileri

- Yağ asitlerinin mobilizasyonu**
Adipoz dokudan yağ asitlerinin mobilizasyonunu ↑
Plazma SYA mik.nı ve enerji için kullanımlarını ↑
Enerji için SYA'lerinin kullanılması, glikoz ve glikojenin uzun süreli korunmasını sağlar.
- Kortizole bağlı oluşan şişmanlık**
Fazla kortizol salgılayan kişilerde özel bir tip şişmanlık mg
Vücudun göğüs ve baş bölgelerinde fazla mik.da yağın toplanmasına **bizon gb bir gövde ve "aydede yüz"** oluşumuna neden olur

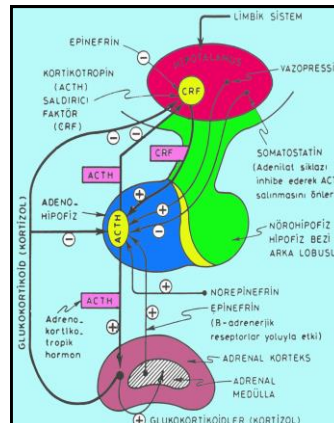


172

Kortizolün diğer etkileri

- Vazomotor sist.i NE'e duyarlı hale getirir** → yokluğunda kan basıncı ↓
- Adrenalektomili hay.larda lezzet, koku ve işitme duyularında bozukluk
- Bağışıklık sist.inin baskıları.**
Yüksek dozda kortizol enj → Timus ve lenf yumrularında küçülme, lenfositopeni, Ab yapımında ↓, eozinopeni, yard T hüç # ↓, öldürücü T hüç aktivitesinde ↓ → Sonuç olarak vücudun enf etkenlere karşı immun yanıtı azalır
- Yüksek dozda anti-enflamatuvar ve anti-allerjik etki**
- Fazla kortizol ⇔ Polisitemi

173



GLUKOKORTİKÖİD SALINMASININ AYARLANMASI

Dışarıdan alınan impulsar yüksek beyin merkezlerinde işlenerek Hipotalamusa yansıtılır.

Stres ve stres hormonları

- Çeşitli stress faktörlerinin (aşırı soğuk, sıcak, hipoksi, hipoglisemi, travma, enf, heyecan...) varlığında, vücut artan fiziksel ve ruhsal yüke kendini adapte edebilmek için, hipofizden ACTH, adrenal korteksten kortizol, adrenal medulladan Epi, ve Semp sinir uçlarından NE salgılatır (Stres hormonları)
- Bu hormonlar, kardiyovasküler, ener mey getirici ve bağışıklık sist.lerini etkileyerek vücudun o anki ihtiyacına uygun değişiklikleri yaratırlar.
- Stres yaratan durumların neden olduğu fizyolojik rxn'lara "alarm rxn'u" Tümünde kortizol sekresyonu ↑
- Bazen alarm rxn'u çok şiddetli olur ve korteksin tüm glikokort. deposu tükenir ve korteks dokusu zedelenir, hemoraji mg → Kortizol enj
- Eğer stres etkenleri çok şiddetli değil ve etki devamlı ise kortizol sekresyonu yavaş yavaş normale dönerken vücutta "fizyolojik adaptasyon" şekillenir.
- Adaptasyon başarılı olmaz ve stres sürekli ise kompanzasyon mekanizmaları yıkılır, immün sist baskılanır, kalp, böbrek problemleri ve diğer hast.lar başlar → "Tükenme (bitkinlik) evresi"

175

Adrenokortikal Sekresyon Bozuklukları

- Hipoadrenalizm – Addison Hast
- Hiperadrenalizm – Cushing Sendromu
- Adrenogenital Sendrom

176

Hipoadrenalizm – Addison Hastalığı

- **Nedeni:** Adrenal korteksin primer atrofi (otoimmün, Tbc'a bağlı hasar ya da kanser dokusunun yayılması)
- **Mineralokortikoidlerin eksikliği**
Hiponatremi, Hiperkalemi ve hafif asidoz
Ekstrasellüler sıvı hacmi, Plazma hacmi, kalp debisi ↓ ve ŞOK
- **Glikokortikoidlerin eksikliği**
Yemekler arası dönemde kan glikozu normal değil (glikoneojenez aksar)
Enerji mobilizasyonunda yavaşlama
Kaslarda güçsüzlük
Strese karşı duyarlılık (hafif sol yolu enf → ölüm)
- **Melanin pigmentasyonu** (müköz memb.lar ve deride)
Kortizol salgısının baskılanması → Hipot ve Hipofiz üzerine normal (-) feedback olmaz → ACTH ile birlikte MSH da ↑ → Artmış ACTH da MSH benzeri etki gösterir
- JFK

177

Hipoadrenalizm – Addison Hastalığı



178

Hiperadrenalizm – Cushing Sendromu

- **Nedeni:** Adrenal korteksin kortizol salgılayan tümörü
Adrenal korteksin hiperplazisi (↑ ACTH–Hipofizer ya da ektopik)
- Anormalliklerin çoğu anormal kortizol salınımı
- Vücudun alt taraflarından yağların mobilizasyonu, göğüs ve karnın üst bölgesinde aşırı depolanması (Bizon gövde)
- Yüzde ödemli görünüş (Aydede yüz) (kortizolün hafif mineralokort etkisi)
- Androjenik etkinlik nedeniyle bazen akne ve hirsutizm
- Hiperglisemi, idrarda glikoz, doku prot.lerinde ↓ (KC, plazma hariç)
- İmmün sist.in baskılanması
- Deri altı dokularda morumsu çizgiler

179

Hiperadrenalizm – Cushing Sendromu



(a) Facie lunata

(b) Pilonidosis adosteron with striae

180

Hiperadrenalizm – Cushing Sendromu



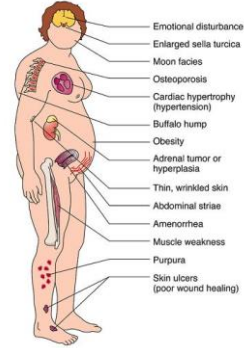
(a) Önce



(b) Sonra

181

Hiperadrenalizm – Cushing Sendromu

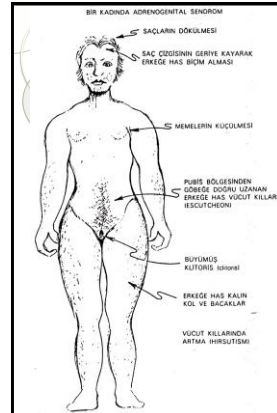


182

Adrenogenital Sendrom

- **Nedeni:** Adrenal korteks tümöründen fazla androjen salınımı
Hormon sentezinde görevli enzimlerden bazılarının kusurlu olması sonucu kortizol yerine androjen sentezlenmesi
- **Dişilerde**
Yoğun maskülinizasyon (erkekleşme)
Sakal büyümesi, sesin kalınlaşması, kellik, pubis ve vücut kıllarında erkeğe benzer dağılım, klitoriste büyüme, deride ve özellikle kasta prot depolanması
- **Puberti öncesi erkek çocuklarda**
Dişilerde görülen belirtilere ilaveten erkek cinsiyet organlarının erken gelişmesine ve prekoz pubertiye (erken erkekleşme) neden olur
- **Erişkin erkeklerde**
Bu hastanın neden olduğu virilizan (erkeğe ait) karakterler genellikle testislerden salınan testosteronun oluşturduğu normal erkek karakterleri ile örtülür

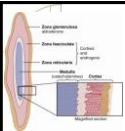
183



Adrenogenital Sendrom

184

Adrenal Medulla



- Kökeni semp sinirler ile aynı. Birlikte görev yaparlar. *"Simpatiko-adrenal sistem"*
- **Hüc.ler** semp sin hüç.lerinin değişerek endokrin hüç haline dönüşmüş formlarıdır. Pregangliyonik semp sin.ler ile bağlantılı
- Okside edici boyalarla sarımsı kahverengi – *Kromaffin Hüç.ler*
- İki tip hüç bulunur
 - **Koyu boyananlar;** NE sentezler. Küçük ama yoğun granüller
 - **Açık boyananlar;** Epi sentezler. Az yoğunlukta iri granüller
- Medulladan salgılanan kateşolaminlerin → **80% Epi, 20% si NE**
Semp sinir uçlarından → Daha çok NE
- Kromaffin hüç.ler; Epi, bazı nöropeptidler ve prot.ler sentezler, depolar ve salgılar

185

Adrenal Medulla

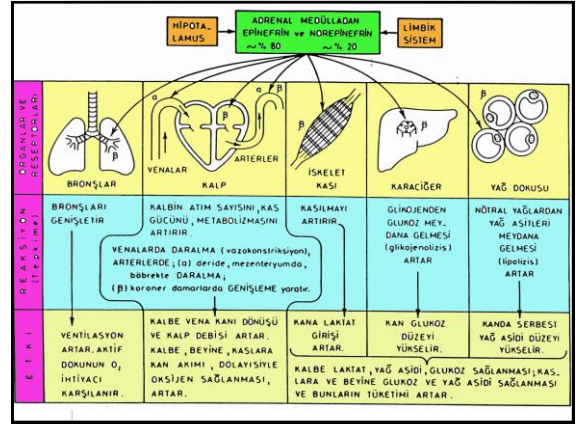
- Korku ve stres adrenal medulladan bol miktarda Epi salınımına neden olur (x300 olabilir)
- Vücudun fiziksel gücünü en yüksek düzeye çıkarır
- Kalp atım sayısı ve kan basıncını ↑
- Kaslara ener sağlamak için KC'den bol mik.da glikozu kana geçirir....
- Tüm bu tepkimeler canlının tehlikeye karşı koyma, düşmanı ile savaşma ya da kaçıp tehlikeyden kurtulma için gücün artırılmasını sağlar

186

Epi ve NE'in Etkileri

- Bazı organlarda aynı bazılarında farklı etki yaparlar
- İki esas etkileri vardır
 - Düz ve çizgili kasların tonusu ve kasılmaları üzerine
 - CH ve yağ metab.sı üzerine etkilidirler
- Etkilerini hedef hüç üzerindeki reseptörleri aracılığıyla gösterirler
- Adrenerjik reseptörler
 - α -reseptörler $\Rightarrow$ düz kaslarda kasılma
 - β -reseptörler $\Rightarrow$ düz kaslarda gevşeme
 - β 1-reseptörler
 - β 2-reseptörler

199



ADRENALİN (Epinefrin)

Genel Etkisi	Etki Mekanizması
Kan damarları	Damar düz kaslarını kasılmaya sevkeder. Kas aktivitesi halinde deri damarlarını daraltırken iskelet ve kalp kası damarlarını genişletir.
Kan basıncında $\uparrow$	Kan damarı düz kaslarını kasılmaya sevkeder. Sistolik basıncı artırır, diastolik basıncı arttırmaz.
Kalp atım sayısı ve kasılma gücünde $\uparrow$	Kalbin simpatik sinirlerini uyarak kalp atım sayısını artırır (Kronotropik etki). Doğrudan kas kasılma gücünü artırır (inotropik etki).
Kan glukoz düzeyinde $\uparrow$	KC'de glikojenolizi artırır, kana glikoz girişi artar. İnsülin antagonistidir.
Metabolik hızda $\uparrow$	O ₂ kullanımı ve CO ₂ oluşumunu, hücrelerin genel metabolik aktivitelerini artırır.

NORADRENALİN (Norepinefrin)

Genel Etkisi	Etki Mekanizması
Beyin dışındaki tüm kan damarlarında daralma	Kan damarı düz kaslarını kasar, sistolik ve diastolik basıncı artırır.
Kalp atım sayısı	İzole kalpte (+) inotropik ve (+) kronotropik In vivo , NE enj kalp atım # azaltılabilir (Vagusun refleks yoldan uyarılmasıyla mg).

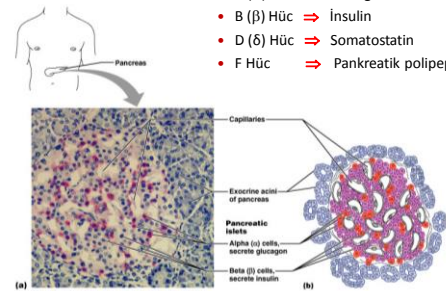
Adrenalin ve Noradrenalin

Genel Etkisi	Etki Mekanizması
Solunum derinliği $\uparrow$	Bronşların düz kaslarını gevşetirirler, Hava akımına karşı direnci azaltırlar
Kanda SYA düzeyi $\uparrow$	Yağ dokuda lipolizi artırır, yağ asitlerini kana geçirirler.
Kas yorgunluğu $\downarrow$ Kasılma gücü $\uparrow$	İskelet kasında glikojenolizi ve ATP yapımını artırır
Ter, tükürük, gözyaşı salgıları	Ter, gözyaşı bez hücrelerini uyarır. Tükürük bezlerini sinirleri yoluyla uyarır.
Pupillada genişleme	Dilatasyon yapan kasları uyarır.
Kan pıhtılaşma hızı $\uparrow$	Kan pıhtılaşma tepkilerini etkiler ve hızlandırır.

Pankreas

Egzokrin pankreas,
Sindirim ile ilgili dış salgı yapan kısmı
Endokrin pankreas,
Hormon salgılayan kısmı (*Langerhans adacıkları*)

- A (α) Hüc $\Rightarrow$ Glukagon
- B (β) Hüc $\Rightarrow$ İnsülin
- D (δ) Hüc $\Rightarrow$ Somatostatin
- F Hüc $\Rightarrow$ Pankreatik polipeptid



İnsulin

- Birbirine disülfid bağları ile bağlanmış iki polipeptid zincirinden oluşan bir **proteohormondur**
- Kan glikoz düzeyini düşüren yegane hormon !**
- Alyuvar ve beyin hariç** hemen her hücreye bağlanır
- Dolaşımdaki yarı ömrü ~ 10-25 dk
- Görevini tamamladıktan sonra 80% kadarı KC ve böbrek tarafından inaktive edilip atılır
- Deneyisel olarak laboratuarda sentezlenen ilk proteindir
- Glukagondan daha etkindir** ⇒ Pankreas çıkarıldığında insulin yokluğuna bağlı bozukluklar daha belirgin olarak ortaya çıkar

199

İnsulin Etkisi

- Reseptörü ile bağlandığında memb.daki glikoz taşıyıcılarını ↑
- Hücrelere glikoz girişini ↑ (**KC, iskelet kası, yağ doku, kalp**)
- Glikozun hücre içi metabolizmasını ↑
- KC'de glikojen sentezini ↑
- aa'lerden glikoz sentezini (glikoneogenez) ↓ (**Anabolik etki**)
Yani aa.leri vücut prot.lerine dönüştürür (GH gb)
- SYA'nın kandan alınıp KC ve yağ dokuda trigliserid halinde depo edilmelerini ↑
Böylece keton cisimlerinin oluşumunu ve asidozu önler
- Depocu hormon

200

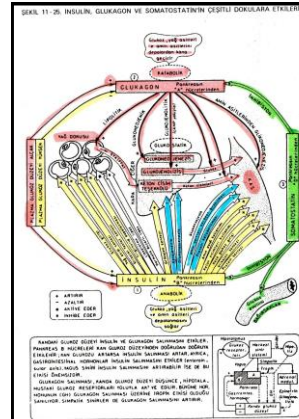
Glukagon

- Tek zincirli polipeptid
- Kan glikoz düzeyini yükseltir !**
- Pankreas dışında mide ve duodenum mukozasındaki bezler tarafından da yapılır

Etkileri

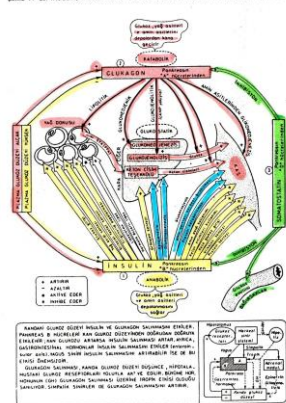
- KC'de glikojenolizi ↑ (Epi benzeri)
- KC'de aa.lerden glikoz sentezini (glikoneogenez) ↑
- Yağ metabolizması üzerine etkileri karışık
 - KC'de yağ asidi oksitlenmesini hızlandırır
Daha çok yağ asidi ⇒ keton cisimlerine dönüştürülür
- insulin gb trigliserid depolanmasını da ↑

201



202

ŞEKİL 11-26. İNSULİN, GLUKAGON VE SOMATOSTATİNİN ÇEŞİTLİ DOKULARA ETKİLERİ



203

İnsulin ve Glukagon Salınımının Düzenlenmesi

- Her iki hormon için de uyarın, **kan şeker düzeyindeki** değişiklikler
- İnsulin ve glukagonun kandaki düzeyleri kontrol edilmez
- Bunlar kan glikoz düzeyini kontrol eden sistemin elemanlarıdır
- Diğer (ör: tiroid) hormonların kan düzeyleri kontrol edilir çünkü bunlar hipofizden kontrolü altında
- İnsulin ve glukagon için böyle bir kontrol söz konusu değil
- İkisi birlikte çalışarak kan glikoz düzeyini normal sınırlar arasında olmasını sağlarlar
- Bu hormonların etkin çalışıp çalışmadıkları kan glikoz düzeyine bakılarak belirlenir

204

İnsulin ve Glukagon Salınımı

İnsulin

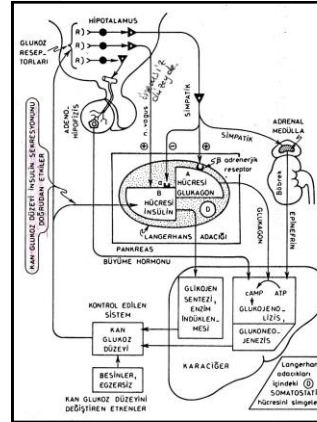
- ↑ kan şeker düzeyi
- Besin alımı
- Gastrointestinal hormonlar (Gastrin, sekretin, kolesistokinin) (Enteroinsular axis) (Oral – IV glukoz enj)
- N Vagus ↑ (önemsiz)
- Semp Sist
- Egzersiz
- Somatostatin

Glukagon

- ↓ kan şeker düzeyi
- Anterior hipot.ta glukoz reseptörleri
- Semp Sist ↑
- Stres
- Somatostatin

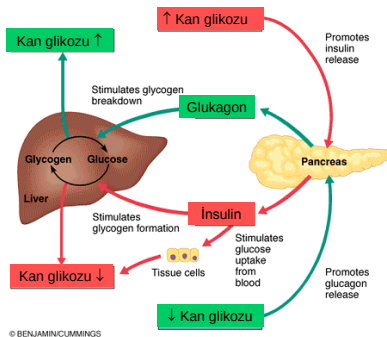
205

Kan Glukoz Düzeyini Ayarlayan Sistem



206

Kan glukoz düzeyinin ayarlanması



© BENJAMIN CUMMINGS

Kan Glukoz Düzeyindeki Bozukluklar

- Kan glukoz düzeyinin normal değerlerin (**80-100 mg/dl**)

- altına düşmesine ⇒ **Hipoglisemi**
- üzerine çıkmasına ⇒ **Hiperglisemi**

- ✓ Kan glukoz düzeyi düşmeye devam ederse

HİPOGLİSEMİK ŞOK

Beyin
Retina
Gonadların germinal epiteli

208

Hipoglisemide,

- Terleme, taşikardi, titreme, şiddetli açlık
- Asıl tehlike beyin hü.c.lerine yeterince glukoz sağlanamaması
Beyin hü.c.lerinin tek ener kaynağı
- Hipoglisemide ilk olarak metabolizması yüksek korteks etkilenir
 - Hareketlerde bozukluk
 - Kas tonusunda ↓
 - Ruhsal olaylarda karışıklık
 - Anlayış, kavrayış kısıtlılığı
 - Solunum bozukluğu
 - Reflekslerde azalma
 - Vücut sıcaklığında ↓
 - Şuur kaybı

209

Hiperglisemide,

- Şeker hastalığının yarattığı patolojik bir durumdur

Diabetes mellitus

- **Tip I diabetes (insuline bağlı, Juvenil diabetes)**
Genellikle 15 yaşından önce görülür, birden başlar
Otoimmün nedenlerle pankreas β hü.c.lerinin yıkılanması
Hayat boyunca dışarıdan insülin alınmalı
- **Tip II diabetes (insuline bağımlı olmayan diabetes)**
Erişkinlerde görülür
β hü.c.lerinin sayısı ve insülin mik. normal
İnsuline karşı direnç gelişmeye başlar (yavaş gelişir)
Hü.c.ler insuline karşı duyarlı değildir
Başlangıçta diyet ve egzersiz
Daha sonra oral hap ya da insülin enj.u

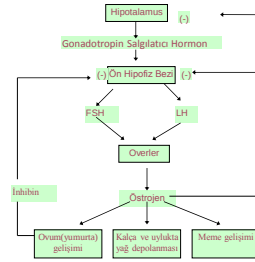
210

Östrojenler

- Meme ve meme bezi kanallarının gelişimi
- Dişilerde östrus siklusu
- Ovarium folikülünün büyümesi
- Tüm genital yolların epitel örtüsü ve düz kaslarının büyümesi
- Vagina epitelinin kornifiye olması
- FSH salınmasının azalması (negatif geri bildirim)
- FSH salınmasının artması (pozitif geri bildirim)
- Oviduct hareketi ve silia aktivitesinin artışı
- Deri sebaceous bezlerin salgısının incelmesi (anti akme etkisi)
- Anabolik etkileri de vardır, Prot sentezini artırır
- Trigliserid sentezini artırıcı etkileri de vardır
- Östradiol ağız yoluyla verildiğinde çok az etkilidir.
- Sentetik preparatlar oral yolla da etkilidir. (stilbestrol, menstrol)

223

Östrojenin etkileri ve salgılanmasının kontrolü



Progesteron

- CL, Plasenta, ovaryum folikülleri, adrenal korteks
- Gestagenler
- Uterusu gebeliğe hazırlar ve gebeliğin devamını sağlar
- Gebelikte daha çok plasentadan salgılanır
- Ovidukt ve endometriyal bezlerin salgılarını kamçılar böylece gelişmekte olan embryo için besin mad.leri implantasyon öncesi hazırlanmış olur
- Meme dokusunda lobuloalveolar büyüme.
- Meme bezlerinin gelişimini ve menstruel siklusu düzenler, ayrıca gebelikte plasenta oluşumuna katkıda bulunur.

225

Progesteron

- Uterus kasılmalarını azaltır Gebede düşük yapmayı önler.
- Gebelik sırasında P4 etkisiyle uterus kasları gelişir, uterus hacmi artar, ve doğum sırasında kuvvetlenen bu kasların etkisiyle yavru dışarıya daha kolay itilir
- Doğum başladığında P4 üretimi hızla azalır, E2 yapımı artar, böylece uterus kaslarının oksitosine duyarlılığı artar.
- Gebelik sırasında hipot ve hipofiz üzerine (-) feedback etkisi ile kızgınlık döngülerini baskılayıp gebeliğin devamını sağlar

226

Östrus Siklus

- Proöstrus → 2-3 gün
- Östrus → 20-36 saat (*mevsim başı, puberti*)
- Metöstrus → 2 gün
- Diöstrus → 12-14 gün

Foliküler evre

Luteal evre

Anöstrus

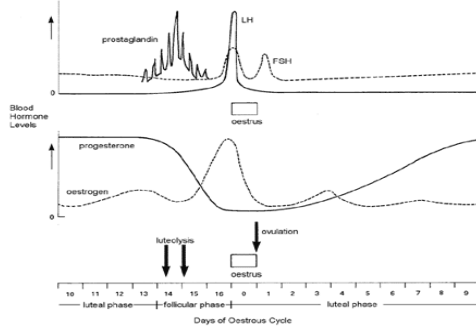
227

Seksüel Siklusa Etkili Hormonlar

- | | | |
|--------------------|---|------------------|
| Melatonin | ⇒ | Epifiz |
| GnRH | ⇒ | Hipotalamus |
| FSH, LH | ⇒ | Ön Hipofiz |
| Östradiol, İnhibin | ⇒ | Ovaryum Folikülü |
| Progesteron | ⇒ | Korpus Luteum |
| PGF2α | ⇒ | Uterus |

228

Siklusun Hormonal Mekanizması



229

Relaksin, İnhibin

Relaksin;

- Kızgınlık döngüsünde folikül gelişimini düzenlemede rol oynar.
- Esas görevi, pelvis lig.lerinin gevşemesi ve doğum kanalının genişlemesine neden olarak doğumun kolay olmasına katkı sağlamak

İnhibin;

- Hipotalamus ve hipofizi baskılayarak FSH salınımını baskılamak

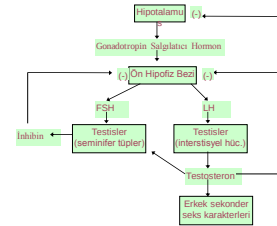
230

Testosteron

- Testis Leydig hüç, Adrenal korteks (erkek ve dişi, DHEA), ovaryum
- Spermatogenezis
- Erkek eşey organlarının gelişimi, devamlılığı ve normal fonk.u için gerekli
- Erkeklerde 2° eşey özelliklerinin oluşumu
Yüzde sakal, bıyık çıkması, larenkste genişleme, sesin kalınlaşması, vücutta kılların dağılımı, vücut biçiminde erkeğe has geniş omuz, dar kalça, kuvvetli kas gelişimi
- Libido
- Anabolik etkilidir, prot sentezini artırır katabolizmasını azaltır

231

Testosteron salgılanmasının kontrolü ve etkileri



Plasenta

- Gebelik sırasında fetusun gelişmesi için gelişen özelleşmiş bir organdır
- Geçici endokrin sistem de denir
- Salgıladığı hormonlarla gebeliğin devam etmesine yardım eder
- Östrojen, Progesteron, hCG (Human chorionic Gonadotrophin), hPL (Human Placental Lactogen), PGF2α
- hCG, plasentanın trofoblastik hüç.lerinden salgılanır. Gebeliğin 12-14. günlerinde max seviyededir. (Gebelik testleri).
- CL'un ve P4 salgısının devamlılığını, dolayısıyla da gebeliğin devamlılığını sağlar.
- Maternal immunolojik yanıtları da suprese ederek plasentanın reddedilmesini önler

hPL, Meme bezinin gelişip laktasyona hazırlanması

232

Atriyal Natriüretik Faktör (ANF)

- Atrium kasları tarafından sentezlenir (Peptid hormon)
- Kan volümünün ayarlanmasında
Kan basıncının ayarlanmasında ve Böbreklerden Na, K ve suyun atılmasında önemli rol oynar
- Kan hacminde artış ⇒ atrium kaslarında gerilme ⇒ ANF ↑
- Böbreklerde Na'un glomerulustan süzülmesini ↑, Tubullerden geri emilimini ↓ (Natriürezis ve diürezis)
- Adrenal korteksten Aldosteron salınımını önler
- Nörohipofizden ADH salınımını ↓
- Hipotalamusu etkileyerek susamayı ↓
- Renin-angiotensin-aldosteron sist.ni inhibe eder
- Kan damarlarını genişletir

233

THYMUS (Timus Bezi)

- Ön göğüs boşluğunda perikard ile sternum arasında
- Doğumdan puberteğe kadar büyür. Ergenlik sonrası yavaş yavaş geriler ve küçülür.
- Hücresel bağışıklıkta rol oynayan T-lenfositlerin yapım yeridir
- T-lenfositlerin oluşumuna, çoğalmasına, başkalaşımına ve uyarılmasına neden olan çeşitli hormon ve maddeler salgılar
- **Timustan Salgılanan Hormonlar**
 - Timosin
 - Timopoetin I ve II
 - Timik humoral faktör (THF)
 - Timostimülin
 - Lenfosit stimulan hormon...

235

Böbrekler ve Sindirim Kanalı

Böbrekler

- Erythropoietin (EPO)
- D-Hormon
- Renin

Gastro İntestinal Kanal (*Yaygın neuroendokrin sistem*)

- Gastrin
- Sekretin
- Kolesistokinin (CCK)
- Motilin

236