

ENDOKRİNOLOJİ

Dr. Naşit İĞCİ

Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü
3. Sınıf

GİRİŞ

- *Endon*: iç, *krinein* (salgı), *logos* (bilim) > **İç salgı bilimi**
- Fizyolojinin alt dalı
- Fizyoloji: “Vücut sistemlerinin ve fonksiyonlarının açıklanması için fiziksel ve kimyasal yönden incelenmesi”

Homeostaz (Homeostasis)

- İç çevre (“*milieu interieur*”) kavramı
- Vücut içerisinde, hücre dışı ortamın korunması ve dengede tutulması.
- İç çevre kavramı ilk defa 18. yüzyılda Fransız bilim adamı Claude Bernard tarafından tanımlanmıştır.
- Vücuttaki tüm sistemler entegre bir şekilde hep birlikte çalışır.

Homeostaz (Homeostasis)

- Fizyolojik kontrol ve homeostazın sağlanması vücutta **geribesleme (feedback)** mekanizmaları ile sağlanır.
- Vücutta daha yaygın olan negatif geribeslemede bir unsurun seviyesindeki artış, başka bir unsurun azalmasını tetikler. (ya da tam tersi) (ör: vücut sıcaklığı)
- Pozitif geribeslemede ise bir unsurun seviyesindeki artış başka bir unsurun da artışına neden olur.

Homeostatic Control Mechanisms

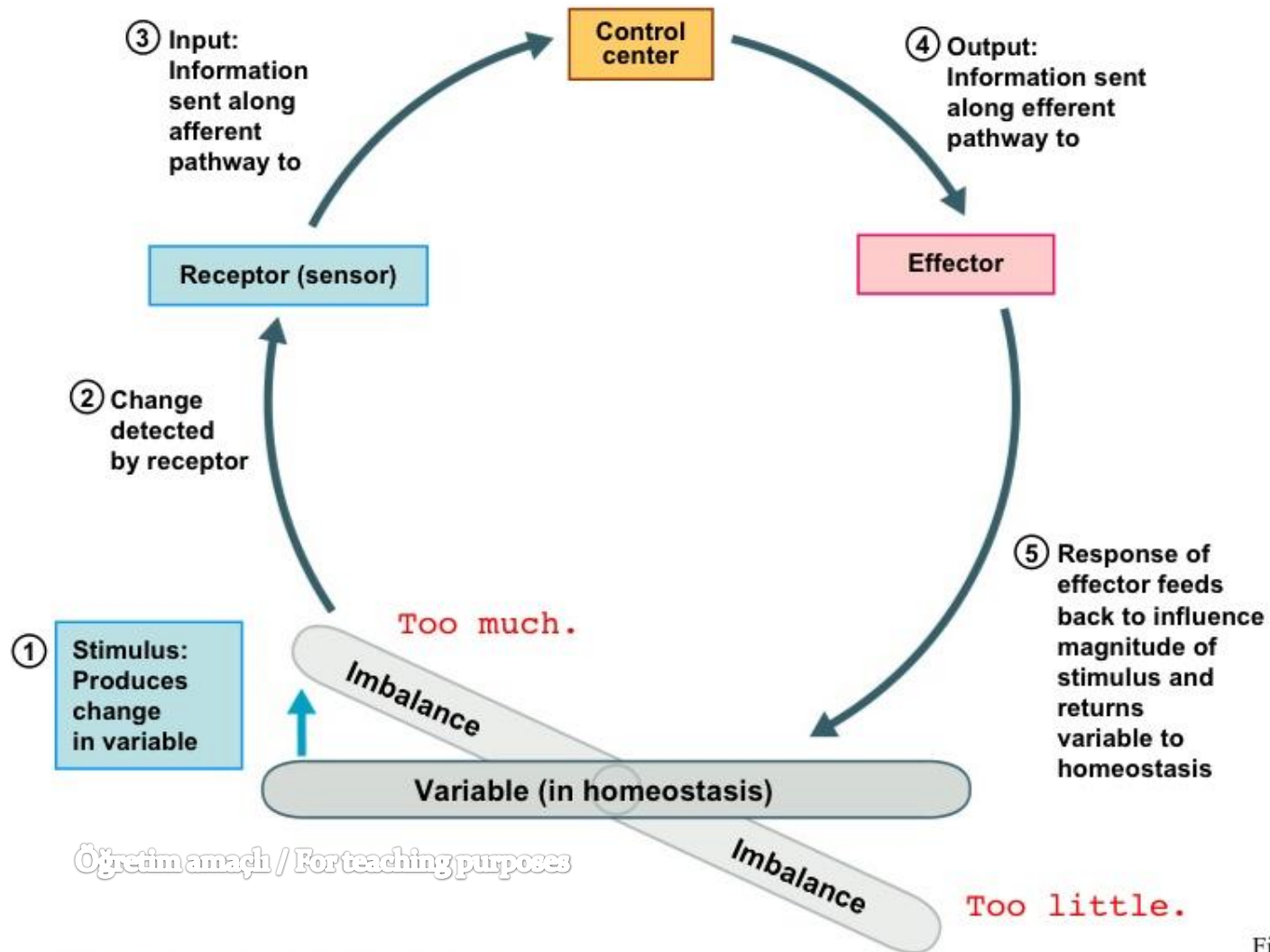


Figure 1.4

- Vücudumuzda büyüme, gelişme, üreme, çeşitli dış etmenlere adaptasyon ve homeostaz baskın olarak 2 temel sistem ile sağlanır:
- 1: Sinir Sistemi
- 2: Endokrin Sistem (İç Salgı Sistemi)
- İki sistem birbiriyle çok yakın ilişki içerisindedir.
- Endokrinoloji, iç salgı bezlerinin yapısını, gelişimini ve bu bezler tarafından üretilen hormonların yapılarını, fonksiyonlarını ve etki mekanizmalarını inceleyen bilim dalıdır.

Endokrin ve Sinir Sistemi

- 1) Salgılarını kana verebilir.
- 2) Elektriksel potansiyeller üretebilirler, depolarize edilebilirler.
- 3) Bazı hormonlar nörotransmitter fonksiyonuna da sahiptirler. Bazı nörotransmitterler hormon olarak etki gösterebilirler.
- 4) Bir hücreden hem amin yapılı nörotransmitter, hem de peptid hormonlar oluşabilir.
- 5) Nörojenin, sinir büyüme faktörü gibi moleküller hem sinir sistemi hem de endokrin sistem gelişimine katılırlar.
- 6) Hormonların ve nörotransmitterlerin reseptörleri yapısal olarak benzerdir.

Endokrin ve Sinir Sistemi

- Uyarı-cevap tarzında çalışan sinyal sistemleridir.
- Hücre, doku ve organların birlikte işleyişini entegre ederler.
- Sinirsel fonksiyonlar ve endokrin salgılama arasında yakın ilişkiler vardır.
 - **Örneğin;** kan glukozunda veya kan hacminde düşme, hem sinir sisteminin hem de endokrin sistemin uyarılmasına yol açar ve uygun cevaplar ortaya çıkar.
- Sinir sistemindeki etki-tepki mekanizmaları ve düzenlenme, endokrin sisteme göre çok daha hızlıdır.

Kimyasal Haberciler

- Vücutta çeşitli fonksiyonların yerine getirilmesi ve homeostazın sağlanması için çalışna bu sistemler, hücre doku ve organların etkinliklerini çeşitli kimyasal habercilerin karşılıklı etkileşimleri ile düzenlerler.

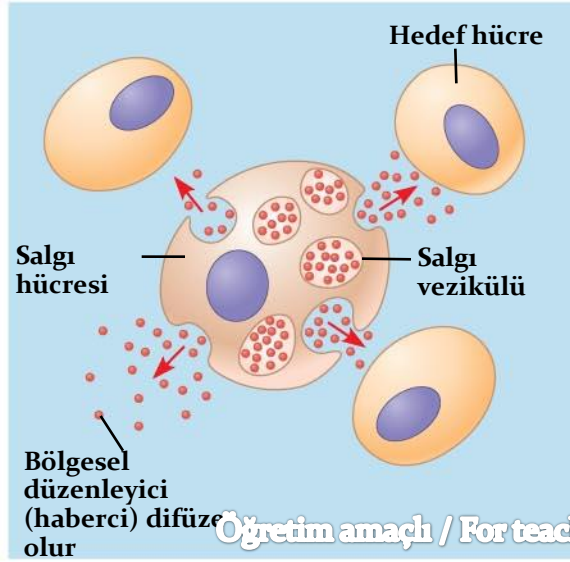
Kimyasal Haberciler

- **1. Nörotransmitterler:** Sinirlerin akson uçlarından sinaptik boşluğa salınarak sinir işlevlerini bölgesel olarak kontrol eder.
- **2. Endokrin hormonlar:** Bezler veya özelleşmiş hücreler tarafından kana salgılanarak vücudun başka bölgelerindeki hücrelerin işlevlerini etkilerler.
- **3. Nöroendokrin hormonlar:** Nöronlar tarafından kana salınarak vücudun başka bölgelerindeki hücrelerin işlevlerini etkilerler.

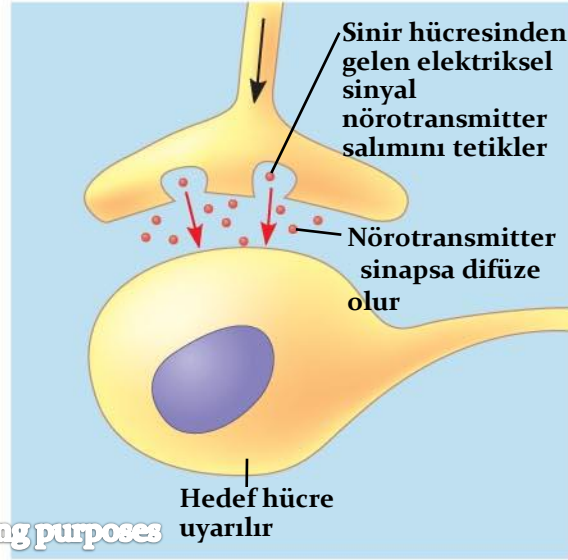
Kimyasal Haberciler

- **4. Parakrinler:** Hücreler tarafından hücre dışı sıvıya salgı olarak farklı tipteki komşu hücreleri etkiler.
- **5. Otokrinler:** Hücreler tarafından hücre dışı sıvıya salgılanarak salgılandığı hücrenin kendi fonksiyonlarını etkiler.
- **6. Sitokinler:** Belirli hücreler tarafından hücre dışı sıvıya salgılanan peptit/proteinlerdir. Endokrin hormon, parakrin veya otokrin olarak işlev görebilirler.

Yerel haberleşme

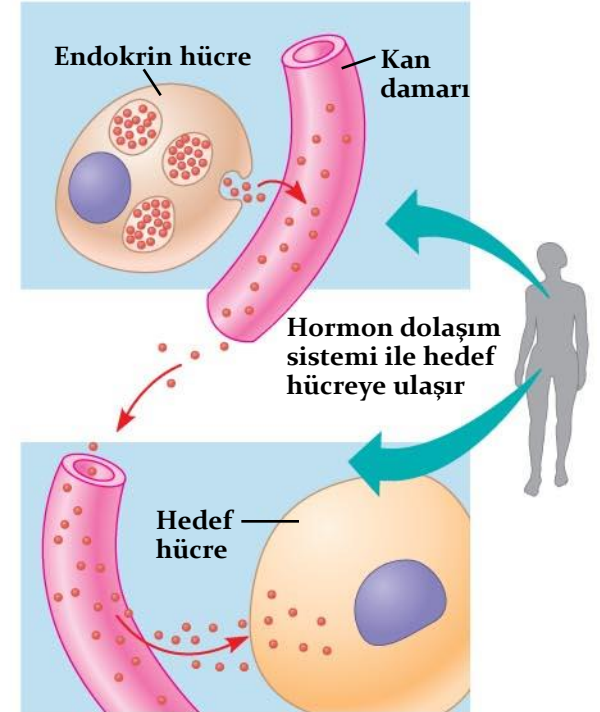


(a) Parakrin haberleşme



(b) Sinaptik haberleşme

Uzun mesafeli haberleşme



(c) Hormonal haberleşme

Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

Öğretim amaçlı / For teaching purposes

Kimyasal Haberciler

- Nakledilme şekline bağlı olarak kimyasal mesajcılar farklı fonksiyon görebilirler.
- **Somostatin;**
 - **Nörokrin Hormon** (hipotalamus nöronlarından salgılanır kan yoluyla hipofizde büyüme hormonu salgılanmasını baskılar)
 - **Nörotransmitter** (SSS'inde bir nörondan salgılanıp diğer nörona etkiyerek davranış değişikliğine neden olur)
 - **Parakrin** (Pankreas langerhans adacığı delta hücrelerinden salgılanıp komşu β hücrelerinden insülin salgısını inhibe eder)

Kimyasal Haberciler

- **İnsülin;**
 - **Parakrin** (Pankreas langerhans adacıklarındaki komşu α hücrelerinden glukagon salgısını inhibe eder)
 - **Endokrin Hormon** (Kana geçen insülin birçok dokuda karbonhidrat, yağ, protein metabolizmasını düzenler)



Hormonlar

- Eski Yunanca “horm”: uyarı, etki, hareket
- Hormonal haberleşme endokrin bezlerden (kanalsız bezler)/dokulardan salgılanan hormonlar ile gerçekleşir.
- İç salgı bezleri anatomikten ziyade fonksiyonel bir bütünlük oluştururlar.
- Hormonal haberleşme hem bitkiler ve hayvanlar aleminde bulunur.
- Sinirsel haberleşme sadece hayvanlar aleminde bulunur ??? (Bitkilerle ilgili elde edilen bazı yeni bulgular var)

Hormonlar

- Genel fonksiyonları:
 1. Büyüme
 2. Üreme
 3. Enerji üretiminin kontrolü
 4. Çevreye adaptasyon
 5. Vücut sıvılarının hacim ve bileşiminin kontrolü
 6. *Davranış*
- Hormonların normalden fazla veya az olmaları çeşitli sorunlara ve fonksiyon bozukluklarına yol açar.

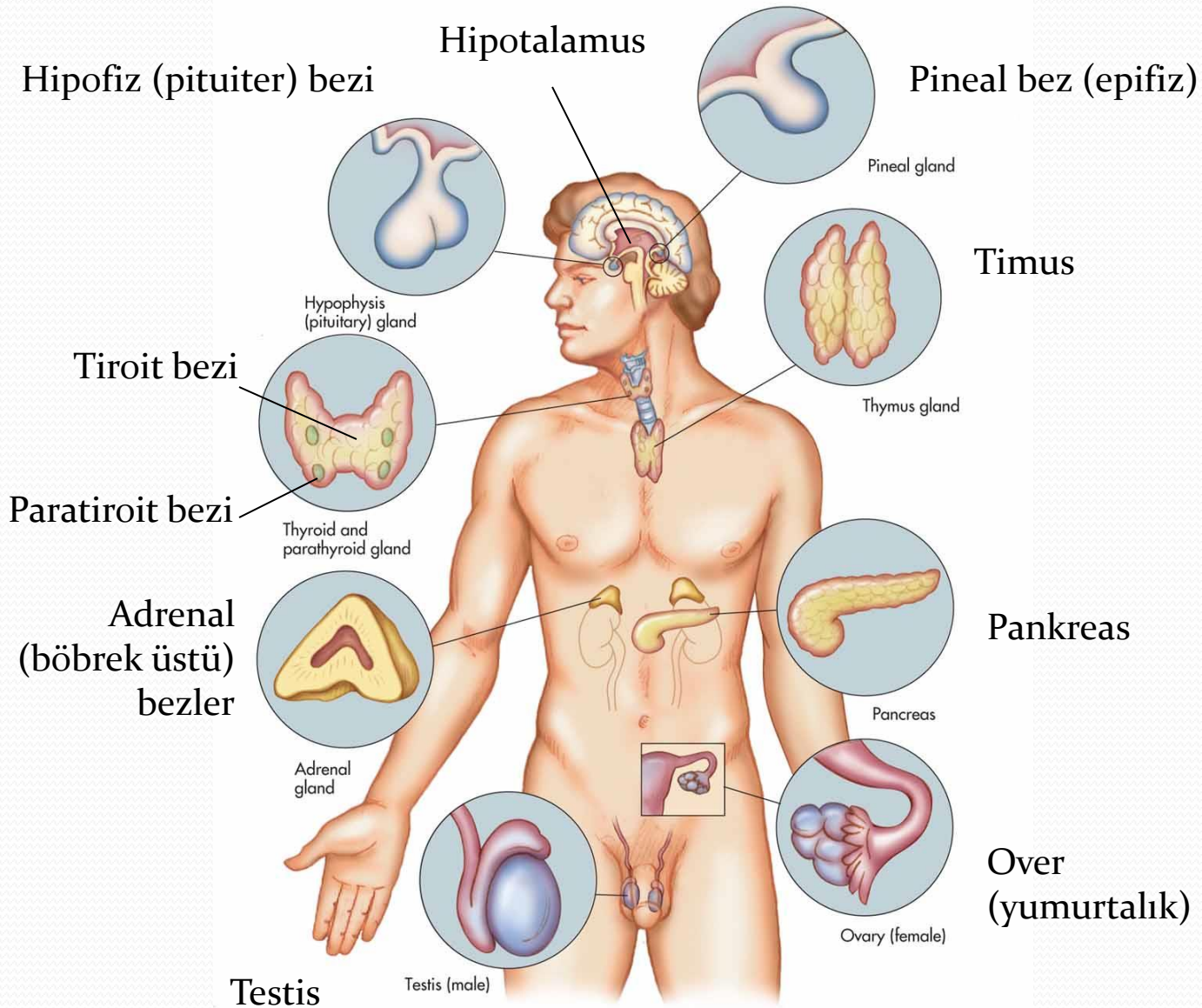
ENDOKRİNOLOJİ

Dr. Naşit İĞCİ

ENDOKRİN BEZLER, HORMONLAR,
HORMONLARIN KİMYASAL YAPISI

Endokrin bezler

- Endokrin sistem, endokrin bez ve dokulardan sentezlenerek kana verilen, bu yolla vücut içerisinde hedef organlara taşınarak etkisini gösteren hormonlar ile vücuttaki metabolik olayları kontrol eder ve homeostazisi sağlar.
- Tüm endokrin (içsalgı) bezler, anatomik bir bütünlük oluşturmamasına rağmen, fonksiyonel anlamda bütünlük oluşturmaları nedeniyle endokrin sistem başlığı altında birlikte ele alınırlar.
- Bilinen temel endokrin bezlerin dışında, kalp, böbrek, mide gibi bazı organlardaki dokular tarafından da hormon özelliğinde maddeler salgılanır.



Kalp

Mide

İnce bağırsak

Yağ dokusu

Böbrek

Plasenta

Hormon tanımının kapsamı

- Yapılan bilimsel çalışmalarda elde edilen bulgular arttıkça, hormon tanımında ve bu kapsamda ele alınan moleküllerde değişimler ve güncellemeler olmaktadır.
- Hormonlar klasik olarak kanalsız bezler tarafından kan dolaşımına salgılanan hücreler arası haberci moleküller olarak tanımlanır.
- Örneğin hormon olarak ele alınan bazı peptitler enzimatik aktivite sergilerler (ör: böbrekte sentezlenen renin).
- Bazı moleküller ise farklı koşullarda hem hormon hem de nörotransmitter özelliği gösterebilirler (ör: epinefrin).
- Son yıllarda “hormon” listesi, klasik endokrin hormon tanımına uymayan sinyal moleküllerinin ilavesiyle genişlemiştir.

Etki tipine göre hormonlar

- **1. Genel etkili hormonlar:** Kan dolaşımı ile vücudun birçok bölgesine ulaşarak etki gösterirler (ör: büyüme hormonu, epinefrin, norepinefrin)
- **2. Hedef doku veya organa etkili hormonlar:** Sadece belli organ veya dokuda etki gösterirler (ör: TSH, tiroid bezinde etkilidir).
- **3. Bölgesel (lokal) etkili hormonlar:** Sadece salgılandıkları alanda etkilidirler (ör: sekretin).

Hormonların kimyasal yapısı

- Hormonlar genel olarak 4 grupta ele alınır:
- **1. Protein ve peptitler**
- **2. Steroidler**
- **3. Araşidonik asit türevleri**
- **4. Tirozin türevleri (amin)**

Protein/peptit yapıdaki hormonlar

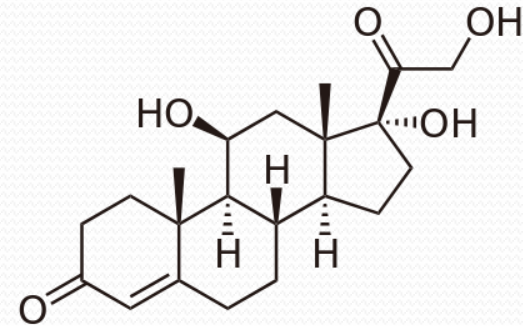
- Vücuttaki hormonların çoğu peptit veya protein yapısındadırlar.
- Uzunlukları 3 aminoasitten (tirotropin serbestleştirici hormon) yaklaşık 200 amino aside kadar değişebilir (ör: büyüme hormonu, prolaktin)
- Suda iyi çözünürler

Protein/peptit yapıdaki hormonlar

- Ön ve arka hipofiz bezinden (ör: ACTH, ADH),
- Hipotalamustan (GHRH),
- Pankreastan (ör: insülin ve glukagon)
- Tiroid bezinden (ör: kalsitonin)
- Paratiroid bezinden (ör: paratiroid hormon)
- Plasentadan (ör: koriyonik gonadotropin)
- Böbrekten (ör: renin)
- Kalpten (ör: atriyal natriüretik peptit)
- Mideden (ör: gastrin)
- İnce bağırsaktan (ör: sekretin, kolesistokinin)
- Adipositlerden (yağ doku) (ör: leptin)

Steroid yapıdaki hormonlar

- Genelde kolesterolden sentezlenirler ve dokuda kolesterol esterleri olarak depo edilirler.
- Yağda iyi çözünürler



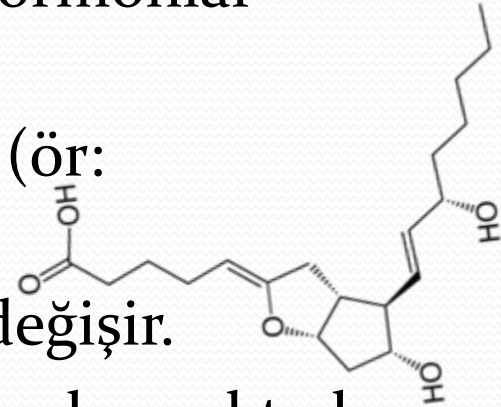
Kortizol

Steroid yapıdaki hormonlar

- Adrenal korteksten (ör: kortizol ve aldosteron)
- Overlerden (ör: östrojen ve progesteron)
- Testislerden (ör: testosteron)
- Plasentadan (ör: östrojen ve progesteron)
- Böbrekten (ör: 1,25-Dihidroksikolekalsiferol)

Araşidonik asit türevi yapısındaki hormonlar

- Araşidonik asit, aşırı doymamış bir yağ asididir (C 20:4).
- Hücre membranlarında fosfolipitlerin gliserolüne esterlenmiş olarak bulunurlar.
- İnflamasyon cevaplarının düzenlenmesi ve kontrol edilmesinde önemli olan bazı bölgesel etkili hormonlar araşidonik asitten meydana gelir.
- Birçok hücre tipi tarafından sentezlenebilirler (ör: prostoglandinler, lökotrienler).
- Oluşan ürünün etkisi, etki ettiği dokuya göre değişir.
- Bazı kaynaklarda steroid hormonlar altında ele alınmaktadır.



Tirozin türevi yapısındaki hormonlar

- Tiroid bezinden (ör: tiroksin ve triiyodotironin)
- Adrenal medulladan (ör: epinefrin ve norepinefrin)
- Hipotalamustan (dopamin veya prolaktin inhibe edici faktör)
- Tirozinden türevlenen adrenal medulla ve tiroid hormonlarının her ikisi de salgı hücrelerinin sitoplazmasındaki enzimlerin aktivitesi ile oluşur.

Neden & Nasıl?

- Farklı kimyasal yapıda hormonlar olmasının ne gibi bir fonksiyonel avantajı var? Örneğin neden tüm hormonlar protein/peptit yapısında değil? (Peptit/protein hormonlarla steroid hormonların kimyasal yapı ve özelliklerini göz önünde bulundurun.)

ENDOKRİNOLOJİ

Dr. Naşit İĞCİ

HORMONLARIN SENTEZİ, SALGILANMASI,
TAŞINIMI ve KANDAN TEMİZLENMESİ

Peptit/Protein Hormonların Sentezi, Depolanması ve Salgılanması

- Vücuttaki hormonların çoğu peptit/protein yapısındadır.
- Bu hormonlar da diğer proteinler gibi, ilgili endokrin hücrelerin granüllü endoplazmik retikulumunda sentezlenir.
- Genellikle ilk olarak biyolojik aktivite göstermeyen büyük proteinler olarak sentezlenirler (**preprohormon**).
- Bu proteinler daha sonra endoplazmik retikulumda parçalanarak **prohormon** denilen daha küçük proteinleri oluştururlar.
- Prohormonlar, salgı vezikülleri içinde paketlenmek üzere golgi aygıtına taşınırlar ve veziküller içindeki enzimler tarafından daha küçük ve biyolojik olarak aktif olan hormonlara ve aktivitesi olmayan parçalara ayrılırlar.

Peptit/Protein Hormonların Sentezi, Depolanması ve Salgılanması

- Aktif hormonları içeren veziküller sitoplazmada depolanırlar ve çoğu salgılanana kadar hücre zarına bağlı bir şekilde bulunurlar.
- Salgı vezikülleri ile hücre zarının kaynaşması sonucunda granül içeriğinin **ekzositoz** yolu ile interstisiyel sıvıya veya doğrudan kana verilmesiyle hormonların (ve beraberindeki inaktif parçaların) salgılanması gerçekleşir.
- Ekzositozu uyaran olay genellikle plazma zarının depolarizasyonuna bağlı olarak sitozoldeki kalsiyum konsantrasyonunun artmasıdır. Diğer bazı durumlarda endokrin hücrenin yüzey reseptörünün uyarılması siklik adenozin monofosfatı (cAMP) arttırır, daha sonra protein kinazların aktivasyonu hormon salgısını başlatır.

1. Granüllü ER'de
protein sentezi

2. Granülsüz ER

3. Taşıma vezikülleri
oluşur

Taşıyıcı veziküller

4. Golgi aygıtı ile birleşme

Taşıyıcı veziküller

Golgi kompleksi

5. Salgı vezikülleri oluşur

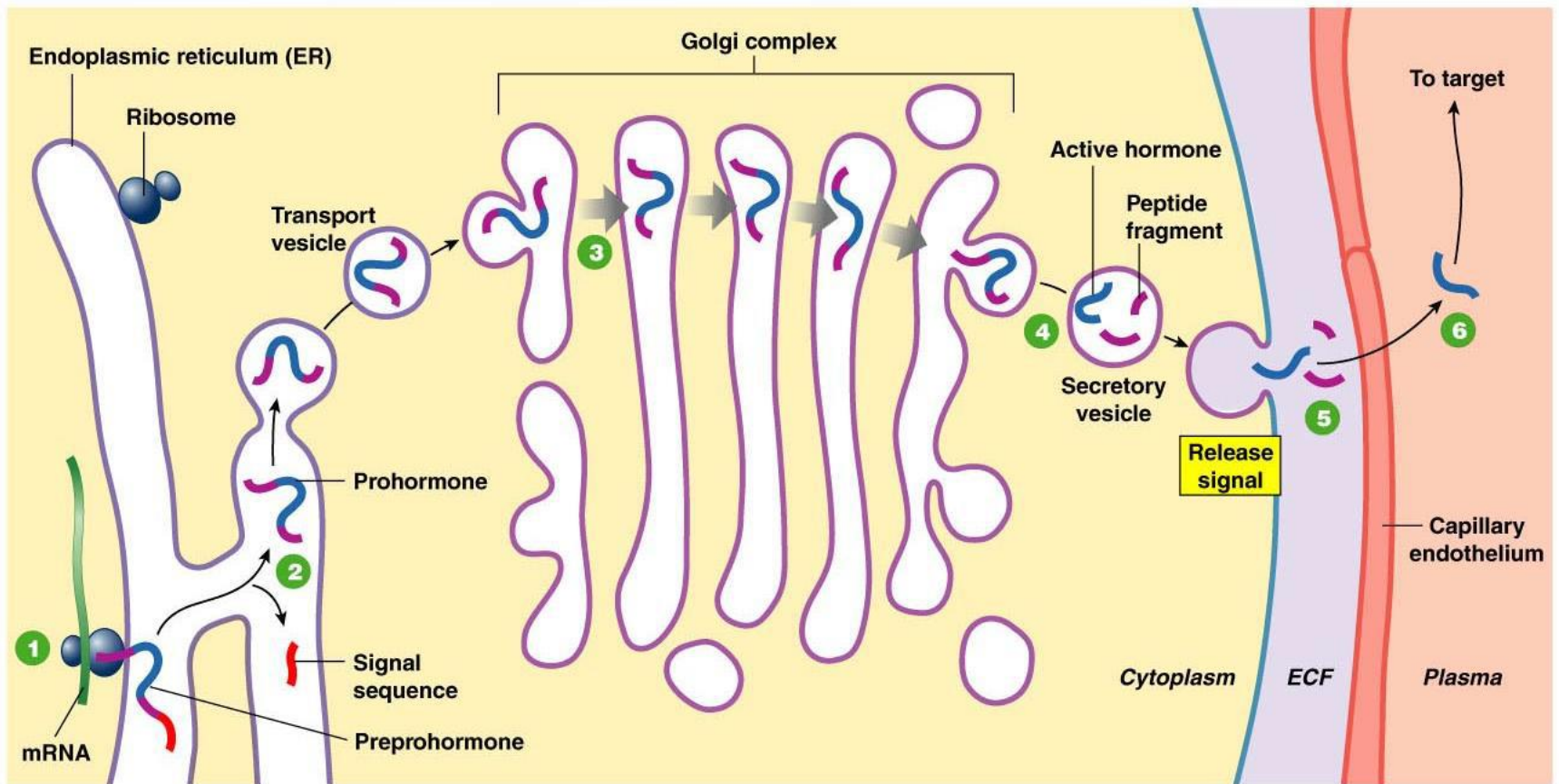
Salgı vezikülleri

Plazma membranı

6. Salgılanma
(ekzositoz)

Öğretim amaçlı / For teaching purposes

© Brooks/Cole - Thomson Learning



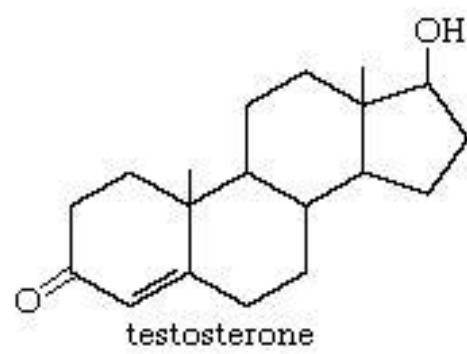
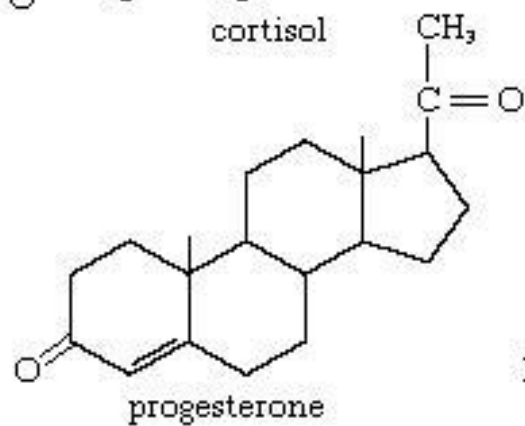
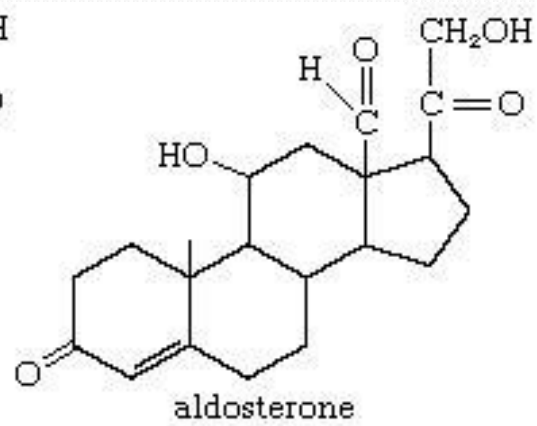
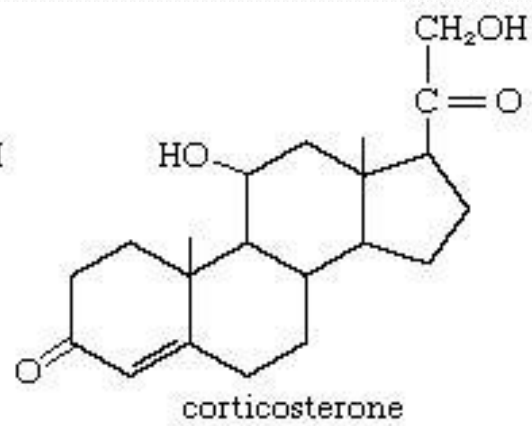
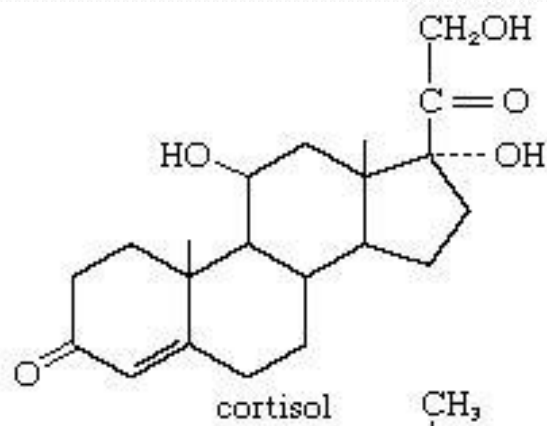
Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Peptit/Protein Hormonların Sentezi, Depolanması ve Salgılanması

- Bazı durumlarla (ör: paratroid), olgun hormon kana verildikten sonra da yıkıma (proteoliz) uğrar.
- Depolanan peptit hormonun salınması için uyarı olmazsa büyük kısmı sentezlendiği dokuda parçalanır.
- Peptit hormonlar suda iyi çözündüklerinden dolaşım sistemine kolayca geçerek ilgili hedef doku ve organlara taşınırlar.

Steroid Hormonların Sentezi, Depolanması ve Salgılanması

- Steroid hormonların yapısı kolesterole benzer ve çoğu durumda da kolesterolden sentezlenirler ve dokularda kolesterol esterleri olarak depo edilirler.
- Yağda iyi çözünürler.
- Kimyasal yapısı üç sikloheksil, bir siklopentil halkasından oluşur.
- Steroid hormonlar, sentezlendikleri endokrin hücrelerde genellikle çok az miktarlarda depolanırlar. Ancak uyarı takiben vakuollerde depolanan çok miktarda kolesterol esteri, steroid sentezi için hızla harekete geçer.



Steroid Hormonların Sentezi, Depolanması ve Salgılanması

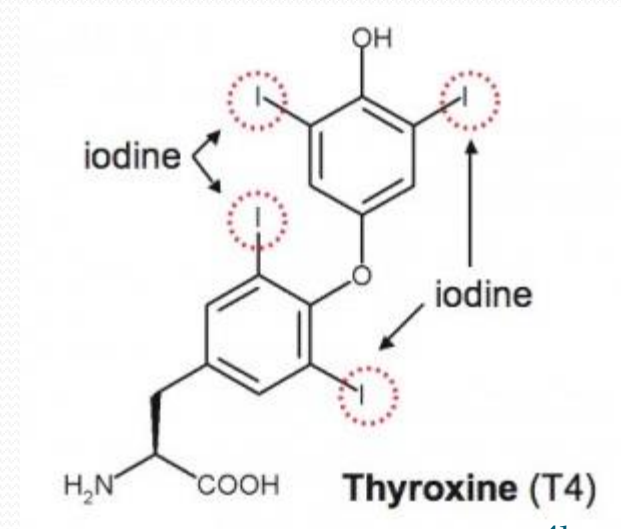
- Bu hücrelerde bulunan kolesterolün büyük kısmı kan plazmasından gelir (LDL'den kaynaklanan kolesterol esterinden). Bunun yanında hücrelerde *de novo* (yeni) kolesterol sentezi de gerçekleşir.
- LDL kaynaklı kolesterol esteri, dokuda depolanmak için tekrar esterleşmeden önce serbest kolesterol ve yağ asidine hidrolize olur. Steroid hormon sentezinde serbest kolesterolün elde edilmesi için **kolesterol ester hidrolaz**ın aktivasyonu gereklidir.
- Steroid hormonlar lipitte iyi çözündüklerinden sentezlendikten sonra kolayca hücre zarından difüzyonla interstisiyel sıvıya, oradan da kana geçebilirler.

Amin (amino asit türevi) Hormonların Sentezi, Depolanması ve Salgılanması

- Tirozinden türevlenen tirod ve adrenal medulla hormonları salgı hücrelerinin sitoplazmasında bulunan enzimlerin aktivitesiyle üretilir.
- Tiroid hormonları (tiroksin ve triiyodotrionin), tiroid bezinde bulunan endokrin hücrelerde yapıldıktan sonra hücrelerde depolanır ve aynı bezdeki büyük foliküllerde depolanan **tiroglobülin** proteininin yapısına katılır.
- Hormon salgısı, aminlerin tiroglobülinden ayrılması ve kana geçmesiyle gerçekleşir.
- Kana geçtikten sonra bu hormonların büyük kısmı plazma proteinleriyle (özellikle **trioksin bağlayan globülin**) bağlanır. Bu proteinler hormonların hedef dokulara yavaş bir şekilde serbest bırakılmasını sağlar.

Amin (amino asit türevi) Hormonların Sentezi, Depolanması ve Salgılanması

- Adrenal medulla hormonları olan epinefrin ve norepinefrin salgılanmasında ise önceden hazır olan veziküllere alınıp salgılanıncaya kadar hücrede depolanır ve peptit hormonlar gibi ekzositoz ile salınırlar.



Hormonların Salgılanması ve Kontrolü

- Hormonlar, hücreye gelen bir uyarı sonucunda salgılanır.
- Norepinefrin ve epinefrin gibi bazı hormonlar, bez uyarıldıktan sonra birkaç saniye içerisinde salgılanır ve tüm etkilerini birkaç saniye ile dakikalar içerisinde gösterirler.
- Tiroksin veya büyüme hormonu gibi hormonların etkilerinin görülmesi için ise aylar gerekebilir.
- Her hormonunu etkisinin başlama ve etki etme süresi kendine özgüdür.

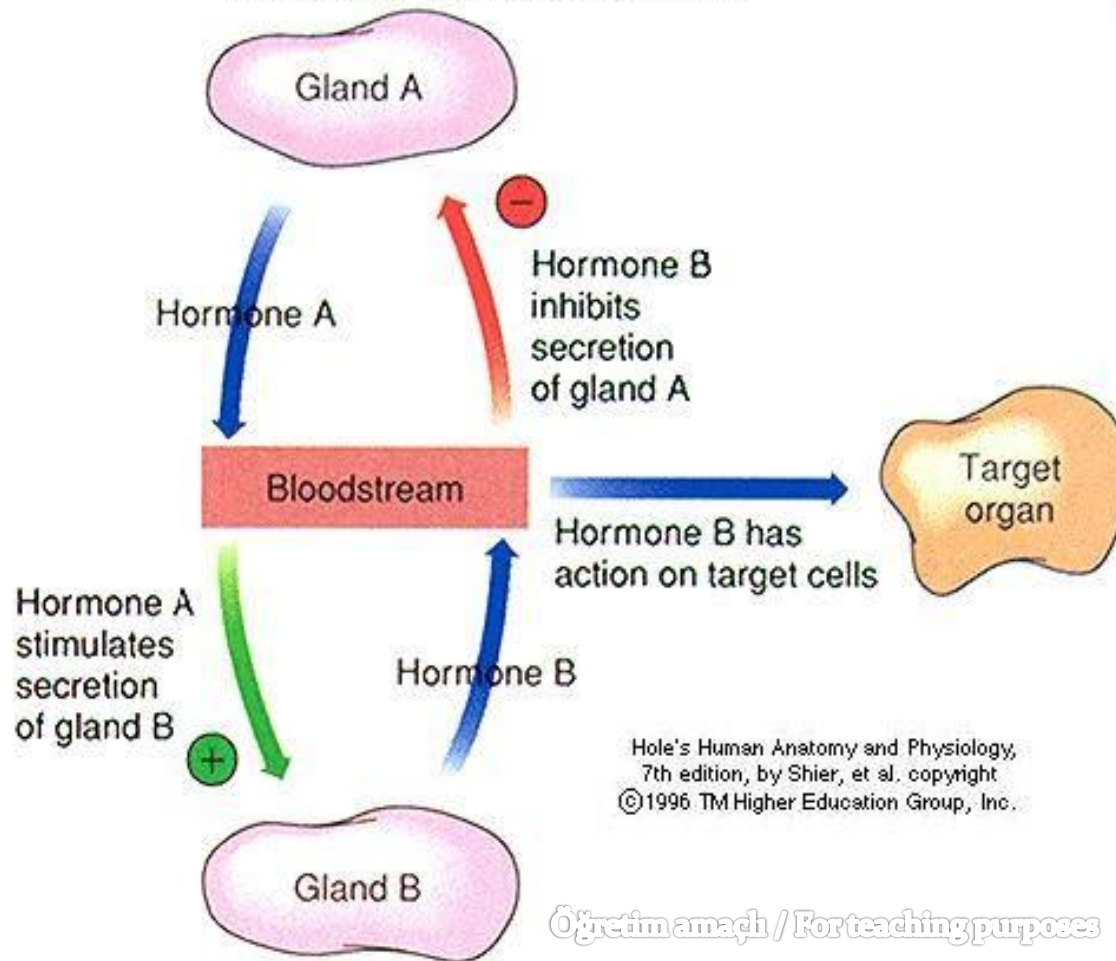
Hormonların Salgılanması ve Kontrolü

- Vücuttaki birçok olayın kontrol edilmesi için gerekli olan hormonların miktarı (kandaki konsantrasyonu) çok düşüktür.
- Hormonların etki göstermek için bulundukları konsantrasyon genellikle mililitrede 1 pikogram (10^{-12} gram) ile birkaç mikrogram (10^{-6} gram) arasındadır.
- Bu kadar az miktardaki hormon, hedef dokulardaki çok özelleşmiş bazı mekanizmalar ile fizyolojik sistemler üzerinde kuvvetli bir kontrol oluşturur.

Hormonların Salgılanması ve Kontrolü

- Hormon salgısının kontrolündeki temel mekanizma **geribildirim**dir.
- Genellikle **negatif geribildirim** şeklindedir.
- Pek çok hormonun plazma düzeyi gün içinde çeşitli uyarılara bağlı olarak dalgalanmalar göstermekle birlikte, bugüne kadar çalışılan hormonların tümünün iyi bir şekilde kontrol edildiği görülmüştür.
- Çoğu durumda bu kontrol, hormonun hedef doku üzerindeki aktivitesinin en uygun seviyede tutulmasını sağlayan **negatif geribildirim** ile gerçekleşir.

Negative Feedback System.



Hormonların Salgılanması ve Kontrolü

- Negatif geri bildirimde; bir uyarı ile hormon salgılandıktan sonra hormonun etkisine bağılı olarak ortaya çıkan durum veya ürünler hormonun daha fazla salgılanmasını baskılama eğilimi gösterir. Yani hormonun aşırı salgılanmasını veya hedef dokudaki aşırı etkisini önleyen bir negatif bildirim söz konusudur.
- Bu sistemde kontrol edilen olgu genellikle hormonun hedef dokudaki aktivite derecesidir, hormonun salgılanma hızı değildir. Bu anlamda, hormonun salgılanmasını yavaşlatacak geribildirim, hedef dokunun aktivitesi uygun bir düzeye ulaştıktan sonra gerçekleşir.

Hormonların Salgılanması ve Kontrolü

- Negatif geri bildirim farklı mekanizmaları etkileyerek çeşitli düzeylerde gerçekleşebilir:
 - Transkripsiyon
 - Translasyon
 - Hormonun işlenmesi (translasyon sonrası modifikasyonlar)
 - Hormonun salgılanması

Hormonların Salgılanması ve Kontrolü

- Çok sık olarak rastlanmasa da bazı durumlarda salgılanan hormonun biyolojik aktivitesi ile daha fazla hormon salgılanması uyarılır. Bu mekanizma ise **pozitif geribildirim** ile adlandırılır.
- Ovulasyondan önce, östrojenin ön hipofizi uyarıcı etkisiyle luteinleştirici hormon (LH) salgısı artar. Salgılanan LH overlerde etkili olarak daha fazla östrojen salgılanmasını uyarır. Bu da daha fazla LH salgılanmasına neden olur. En sonunda LH belli bir aktivite seviyesine ulaşır ve tekrar negatif geribildirim sistemi devreye girer.

Hormonların Salgılanması ve Kontrolü

- Geribildirim mekanizmalarının dışında, hormon salgılanmasının kontrolünde bazı döngüsel değişimler de etkilidir. Bu döngüsel değişimler genellikle hormonun salgılanmasını kontrol eden sinirsel yollardaki aktivitenin değişmesinden kaynaklanmaktadır.
 - Mevsimsel değişiklik
 - Gelişimin farklı evreleri
 - Günlük döngü
 - Uyku (ör: büyüme hormonunun salgılanması uykunun erken evrelerinde belirgin şekilde artar, geç evrelerinde azalır)

Hormonların Kanda Taşınması

- Suda iyi çözünen peptit, protein hormonlar ve katekolaminler plazmada çözünmüş halde salgılandığı yerden etki edeceği hedef dokuya kadar rahatlıkla taşınabilirler. Hedef dokuya ulaştığında, kapillerlerden difüzyon ile interstisiyel sıvıya geçer, oradan da etki edeceği hücrelere ulaşırlar.
- Steroid ve tiroid hormonlar ise genellikle kanda plazma proteinlerine bağlanarak taşınırlar. Bu hormonların genellikle %10'undan az bir kısmı plazmada serbest olarak bulunur.

Hormonların Kanda Taşınması

- Proteinlere bağlı olarak taşınan hormonlar kapillerlerden kolaylıkla difüze olamaz ve hedef hücrelerine ulaşması zorlaşır. Bu nedenle aktifleşmeleri için bağlı oldukları proteinden ayrılmaları gerekir.
- Proteinlere bağlı bir şekilde kanda inaktif bir şekilde dolaşan hormonlar depo olarak görev yapar ve hormonların plazma proteinlerine bağlanması plazmadan temizlenmelerini de yavaşlatır.

Hormonların Kandan Temizlenmesi/Uzaklaştırılması

- Hormonun kana salınma ve kandan uzaklaştırılma hızı, bir hormonun kandaki miktarını belirleyen (arttıran veya azaltan) iki faktördür.
- Hormonun kandan uzaklaştırılmasına **metabolik temizlenme (klirens, clearance) hızı** denir ve yaygın olarak mililitre cinsinden bir dakikada hormondan arınan plazma miktarıyla ifade edilir.
- Bu değerin hesaplanması için
 - Hormonun plazmadan kaybolma hızının (ng/dk)
 - Plazmadaki hormon konsantrasyonunun (ng/ml)ölçülmesi gerekir.

Hormonların Kandan Temizlenmesi/Uzaklaştırılması

- Metabolik klirens hızı (CL) (dk/ml)=
- Hormonun plazmadan kaybolma hızı /
Plazmadaki hormon konsantrasyonu

Hormonların Kandan Temizlenmesi/Uzaklaştırılması

- Hormonlar plazmadan birkaç yolla uzaklaştırılır:
 - Dokular tarafından metabolik olarak yıkımları
 - Dokulara bağlanması
 - Hedef hücredeki enzimatik olaylar (endositoz)
 - Karaciğer tarafından safrayla uzaklaştırılması
 - Böbrekler tarafından idrarla atılması
- Metabolik klirens hızı azalırsa,
- Hormon kanda yüksek konsantrasyonlarda bulunur.
- Örneğin; steroid hormonlar esas olarak karaciğerde bağlanıp safrayla uzaklaştırılır ve karaciğer hastalıklarında birçok steroid hormonun kandaki seviyesi artar.

Hormonların Kandan Temizlenmesi/Uzaklaştırılması

- Peptit, protein hormonlar ve katekolaminler (adrenal medulla hormonları, epinefrin, norepinefrin, dopamin) suda rahat çözünebildiklerinden kanda serbestçe dolaşırlar ve genellikle kandaki ve dokulardaki enzimlerle parçalanarak böbrek ve karaciğer tarafından hızla vücuttan uzaklaştırılır. Bu nedenle kanda çok az bir süre kalırlar > Etkilerini kısa süreler (saniyeler, birkaç dakika) içerisinde gösterebilirler.
- Plazma proteinlerine bağlanarak kanda taşınan hormonlar kandan daha yavaş uzaklaştırılır ve birkaç saat, bazen günlerce dolaşımda kalabilirler. Örneğin adrenal korteksten salgılanan steroid hormonların dolaşımdaki yarı ömürleri 20-100 dakika arasında değişirken, proteine bağlı tiroid hormonları 1-6 gün kadar uzun olabilir.

Kandaki Hormon Düzeylerinin Ölçülmesi

- Hormonların çoğu kanda çok az miktarlarda bulunur.
- Ölçümleri için standart biyokimyasal metotlar yetersiz kaldığı için hassas bazı yöntemler geliştirilmiştir.
- Yaklaşık 50 yıl önce geliştirilen **radyoimmün ölçüm yöntemi**, hormon çalışmalarını önemli bir aşamaya taşımıştır.
- Günümüzde ise radyoaktif kullanımını içermeyen **ELISA** yöntemi (enzime-bağlı immünsorbent ölçüm, enzyme-linked immunosorbent assay) yaygın olarak kullanılmaktadır.

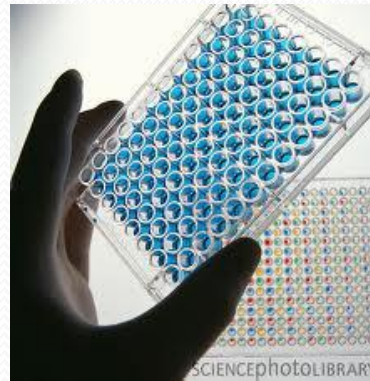
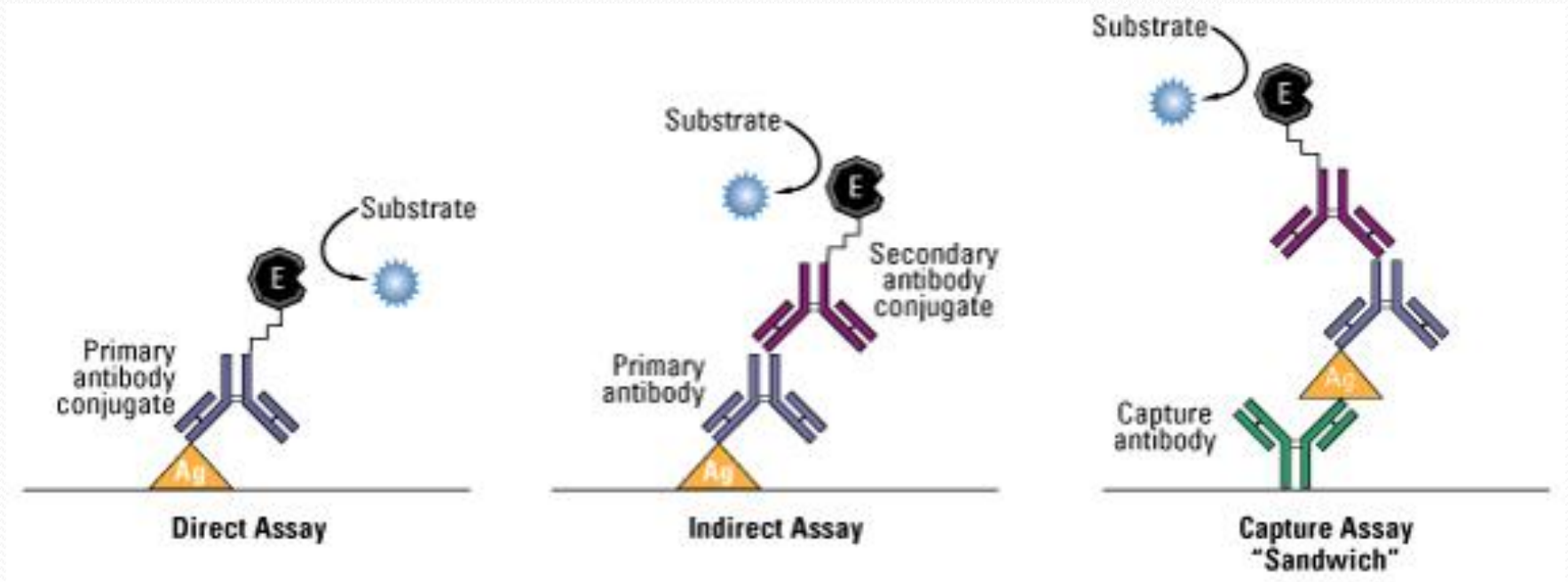
Radyoimmün testi

- 1. Ölçülecek hormona özgül antikor geliştirilir
- 2. Az miktarda antikor, vücut sıvısı (hormon içeren örnek) ile ve radyoaktif izotopla işaretlenmiş saf hormonla karıştırılır.
- *** Antikor miktarının azlığı önemli***
- Antikor miktarı, hem radyoaktif maddeyle işaretlenmiş, hem de vücut sıvısının içindeki ölçülecek hormonların her ikisinin de tamamen bağlanabileceğinden daha az olmalı.
- Ölçüm sıvısındaki doğal hormonla, radyoaktif işaretli hormon antikorun bağlanma bölgeleri için **yarışır**.

Radyoimmün testi

- Bağlanma denge durumuna geldikten sonra antikor-hormon kompleksi ayrılır ve radyoaktif ölçüm yapılır.
- Antikora bağlanan radyoaktif hormon miktarı ne kadar fazla ise, onunla yarışacak doğal hormon miktarı o kadar az demektir, dolayısıyla hormonun ölçüm sıvısında daha az miktarda olduğu anlaşılır. (Ya da tam tersi)
- Nicel analiz için, çeşitli konsantrasyonlarda işaretli olmayan işaretli olmayan standart saf hormon çözeltileriyle standart eğri oluşturulur.

ELISA



ENDOKRİNOLOJİ

HÜCRELER ARASI İLETİŞİM,
HORMONLARIN HÜCRESEL DÜZEYDE
ETKİ MEKANİZMALARI
I

Dr. Naşit İĞCİ

Hücrelerarası İletişim

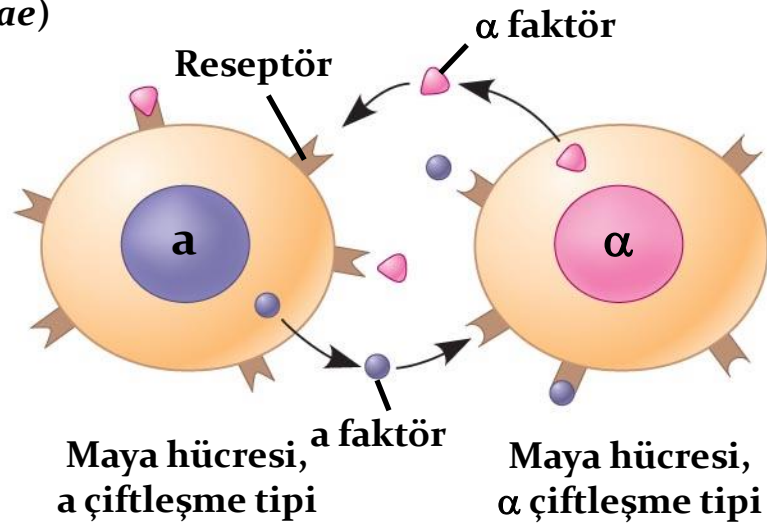
- Hücrelerarası iletişim, özellikle çok hücreli organizmalar için hayati önem taşır ve vücudun farklı doku ve organlarının eş güdümlü bir şekilde hareket etmesini sağlar. Hücrelerarası iletişim, maya gibi tek hücreli organizmalar için de önemlidir.
- Hücrelerarası iletişimde görev alan önemli denetim mekanizmaları evrenseldir, yani organizmalarda korunmuştur.
- Hücreler ışık, dokunma gibi elektromanyetik ve mekanik sinyalleri algılayıp cevap verebilir.
- Hücrelerin birbirleriyle iletişimi ise çoğunlukla kimyasal haberciler (sinyaller) aracılığı ile gerçekleşir.

Hücrelerarası İletişim

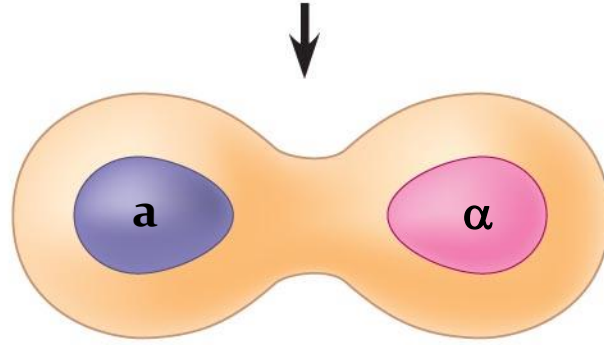
- *Saccharomyces cerevisiae* fungus türünde yapılan öncü çalışmalar, hücrelerarası iletişimin varlığını ortaya koymuştur.
- Yapılan çalışmalarda bu bir hücreli fungusların, çiftleşme için eşlerini kimyasal haberleşme ile buldukları ortaya koyulmuştur.

Çiftleşen maya (*Saccharomyces cerevisiae*) hücreleri arasındaki haberleşme

1 Çiftleşme faktörlerinin değiş-tokuş edilmesi

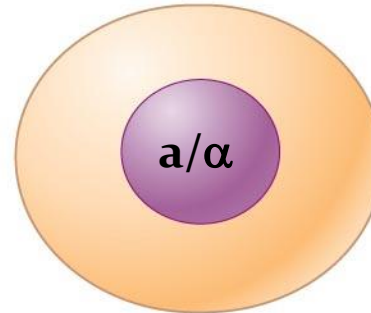


2 Çiftleşme

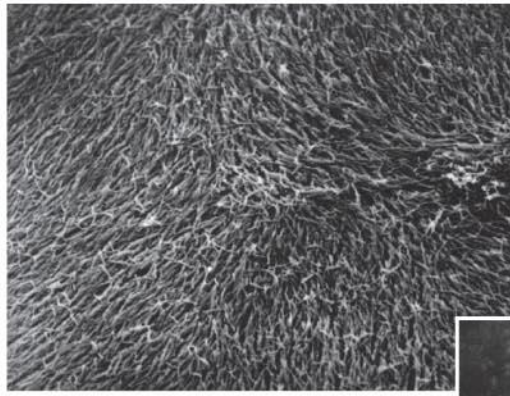


Öğretim amaçlı / For teaching purposes

3 Yeni a/α hücresi

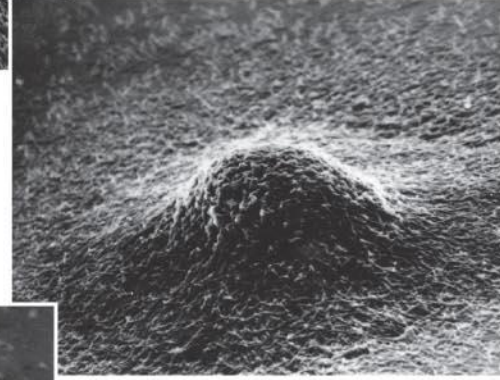


1 Çubuk
şeklindeki tek
hücreler



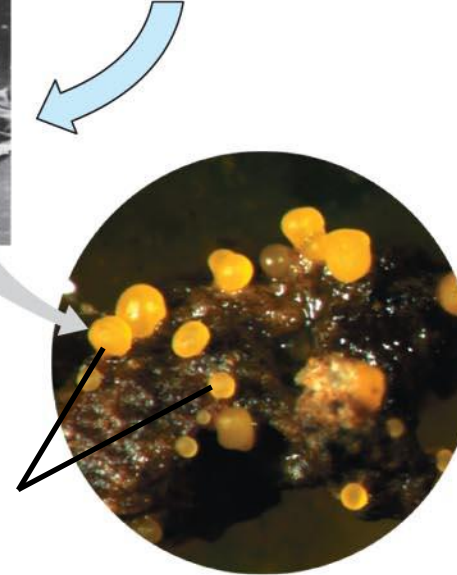
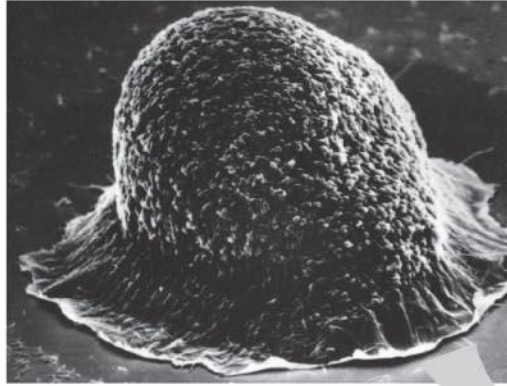
Bakteriler arasındaki haberleşmeye örnek. Elektron mikroskop fotoğrafları görülen *Myxococcus xanthus* (toprakta yaşayan Myxobacteria “civıksı bakteri”) hücreleri ortamda besin olup olmadığını bildirmek için kimyasal haberleşmeyi kullanırlar.

2 Agregasyon



0.5 mm

3 Spor
oluşturan yapı



Spor yapıları

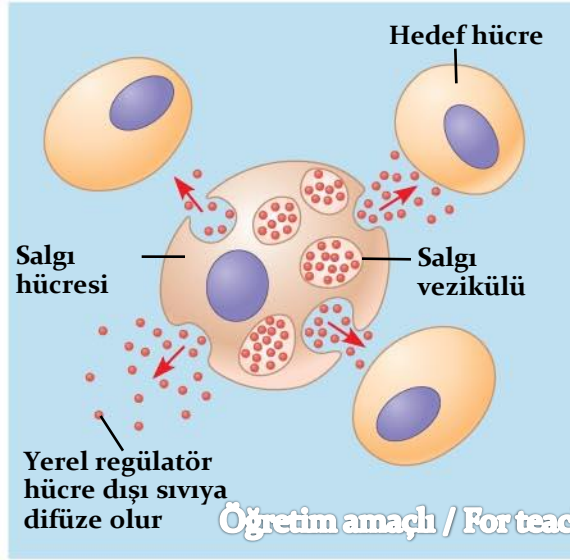
Hücrelerarası İletişim

- Verilen örneklerde belirli kimyasal habercilerin (sinyal molekülleri) varlığı ve bu moleküllerin hücreleri uyarması sonucunda hücre tarafından verilen cevaplar görülmektedir.
- Bu şekilde hücrenin yüzeyinden veya sitozolünden gelen bir sinyalin, özgül bir hücresel cevaba çevrilmesini sağlayan bir dizi basamak şeklindeki bu süreç **sinyal aktarım yolu** olarak adlandırılır.
- Yapılan çalışmalarda örneğin maya ve memeli hücrelerindeki, bakteri ve bitki hücrelerindeki sinyal aktarımının moleküler yollarının önemli ölçüde benzer olduğu görülmüştür.

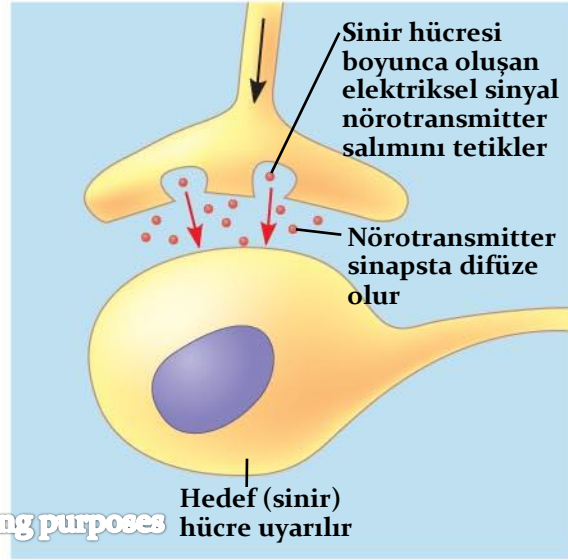
Hücrelerarası İletişim

- İletişim içinde olan hücreler birbirine yakın veya uzak olabilirler.
- Bazı mesajcı moleküller kısa mesafelerde etkilidir. Mesajı gönderen hücre tarafından salgılanan **yerel regülatör** molekül, yakındaki hücreleri etkiler (**parakrin haberleşme**). Hayvan hücrelerindeki önemli bir örneği, yakındaki hedef hücreleri büyüme ve bölünme yönünde uyaran ***büyüme faktörleridir***.
- Diğer bir yerel haberleşme tipi ise hayvanlarda sinir sisteminde nörotransmitter molekülleri ile sağlanır. Özgül sinir hücreleri sinaps bölgelerinde birbirlerine çok yakındır.
- Uzak mesafelerde hücreler arası iletişim ise hormonal haberleşme ile olur.

Yerel haberleşme

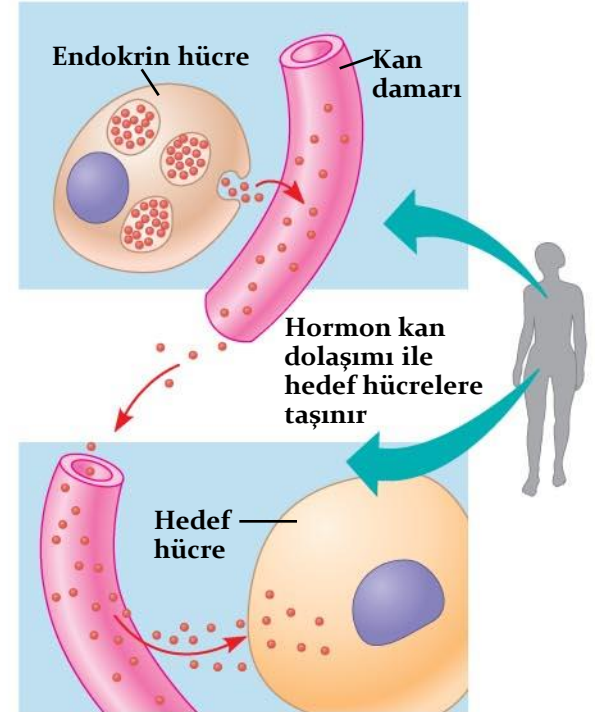


(a) Parakrin haberleşme



(b) Sinaptik haberleşme

Uzun mesafeli haberleşme



(c) Hormonal haberleşme

Hücrelerarası İletişim

- Hücreye bir sinyal geldiğinde, sinyalin özgül bir reseptör tarafından tanınır, taşıdığı bilgi aktarılır (başka bir forma dönüştürülmesi) ve hücresel cevap oluşur.
- Anlatılacak sinyal alma, işleme ve cevap mekanizmaları farklı yapıdaki hormonların hücresel düzeyde moleküler etki mekanizmaları için de geçerlidir.
- Hücrelerarası haberleşmenin üç temel aşaması **sinyal alma, sinyal aktarımı ve hücresel cevabın oluşmasıdır.**
- Sinyal aktarımı bazen tek bir basamakta gerçekleşmekle birlikte, çoğunlukla çok sayıda farklı molekülde bir dizi değişikliğin olmasını gerektirir. Bu basamaklar **sinyal aktarım yolu** olarak adlandırılır.

HÜCRE-DIŞI SIVI

SİTOPLAZMA

Plazma membranı

1 Sinyal alma

2 Sinyal aktarımı

3 Cevap

Reseptör



Sinyal
molekölü

Sinyal aktarım yolundaki aracı moleküller

Hücre
sel
cevabın
aktivasyonu

Öğretim amaçlı / For teaching purposes

Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

Hücrelerarası İletişim

- Hormonlar da bu mekanizma ile hücre sel cevaplara neden olurlar.
- Bu anlamda bir hormonun etkisini gösterebilmesi için ilk basamak, hedef hücre(ler) deki özgül reseptörlere bağlanmasıdır. İlgili hormon için reseptörü olmayan hücreler, o hormona cevap vermezler.
- Hormonun reseptöre bağlanması, genellikle hücrede bir dizi zincirleme reaksiyon başlatır ve zincirin her basamağındaki reaksiyon bir öncekinden daha kuvvetli olarak aktive edilir. Bu nedenle hormonun küçük bir miktarı bile güçlü etkilere yol açabilir.

Hücrelerarası İletişim

- Hormon reseptörleri genellikle büyük protein molekülleridir ve uyarılacak her bir hücrenin genellikle 2.000-100.000 adet reseptör molekülü vardır. (Bazen daha az da olabilir)
- Her bir reseptör genellikle tek bir hormon için özgüdür ve bu da belli bir dokuyu etkileyecek hormon tipini belirler (kimlik kartı).
- Kimyasal mesajcı (hormonlar da dahil olmak üzere) reseptörleri genellikle 3 yerde bulunur:
 - **Hücre zarında** (daha çok protein/peptit hormonlar ve katekolaminlere özgü)
 - **Sitoplazmada** (steroid hormon reseptörlerinin çoğu)
 - **Çekirdekte** (ör: tiroid hormon reseptörleri)

Hücrelerarası İletişim

- Bir hedef hücredeki reseptörlerin sayısı sabit değildir; günden-güne, dakikadan-dakikaya değişebilir.
- Reseptörler işlevleri sonrasında inaktif hale getirilir veya yok edilir ve gerekli durumlarda ise aktiveleştirilir veya yeniden sentezlenir. Bu dinamik bir süreçtir.
- Geribesleme mekanizmaları, hem hormon seviyelerini hem de reseptör seviyelerini (aktivitelerini) kontrol eden sistemlerdir. (Örneğin, bazı hormonlar reseptörlerin inhibitör veya aktivatörleriyle etkileşerek dolaylı kontrol sağlarlar)

Sinyal alma ve sinyal aktarımının başlaması

- Gönderilen mesajların, başka hücreleri etkilemeden sadece hedeflenen hücrelerde cevaba yol açması, hedef hücrelerde bulunan yüksek özgüllüğe sahip **reseptörler** sayesinde olur. Sinyal reseptörü bir anlamda hücrenin üzerindeki kimlik kartıdır.
- Belirli bir kimyasal sinyalin hedefi olan hücre, bu sinyal molekülünü tanıyan reseptör proteinlere sahiptir.
- Sinyal molekül ile reseptör arasında bir biçim uygunluğu vardır (anahtar-kilit).
- Büyük bir moleküle bağlanan genellikle daha küçük moleküller için **ligand** terimi kullanılır (biyokimyasal tanım). Sinyal molekülleri de ligand gibi davranır.

Sinyal alma ve sinyal aktarımının başlaması

- Slaytlarda “sinyal molekülü” veya “ligand” terimleri geçtiğinde bunları hormonlar olarak da düşününüz.
- Ligandın bağlanması genellikle reseptör proteinde bir biçim (konformasyon) değişikliğine neden olur.
- Birçok reseptör tipinde bu konformasyon değişikliği reseptörü aktive ederek diğer hücresel moleküllerle etkileşmesini sağlar.
- Diğer bazı reseptörlerde ise ligand bağlanmasının ilk etkisi biçim değişimi anlamda daha kısıtlı olup, iki ya da daha çok reseptör molekülünün bir araya gelmelerine neden olur ve aktivasyon sağlanır.

Sinyal alma ve sinyal aktarımının başlaması

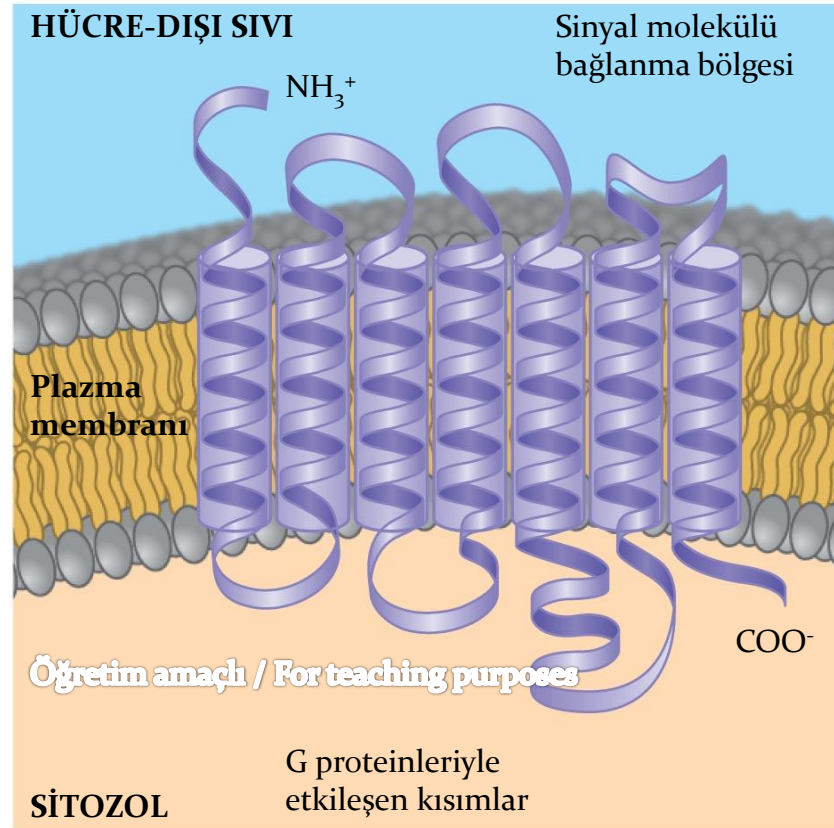
- Hayvanlarda sinyal moleküllerinin önemli bir kısmını kapsayan hormonların çoğu suda çözünebilir özelliktedir ve plazma zarından serbestçe geçemeyecek kadar büyüktür. (Hormonların çoğunun peptit/protein yapıda olduğunu hatırlayınız)
- Böyle olmasına rağmen, hücrelerin plazma membranına gömülü halde bulunan reseptör proteinler üzerindeki özgül bölgelerine bağlanarak bir dizi reaksiyonu tetikler ve sonucu hücresel cevap oluşturabilirler.
- Bu anlamda reseptörlerin çoğunun hücre membranında bulunduğu söylenebilir.

Sinyal alma ve sinyal aktarımının başlaması

- 3 temel membran (zar) reseptörü bilinmektedir (protein yapısında):
 - **1. G-proteine bağlı reseptörler**
 - **2. Tirozin-kinaz reseptörleri**
 - **3. İyon kanalı reseptörleri**

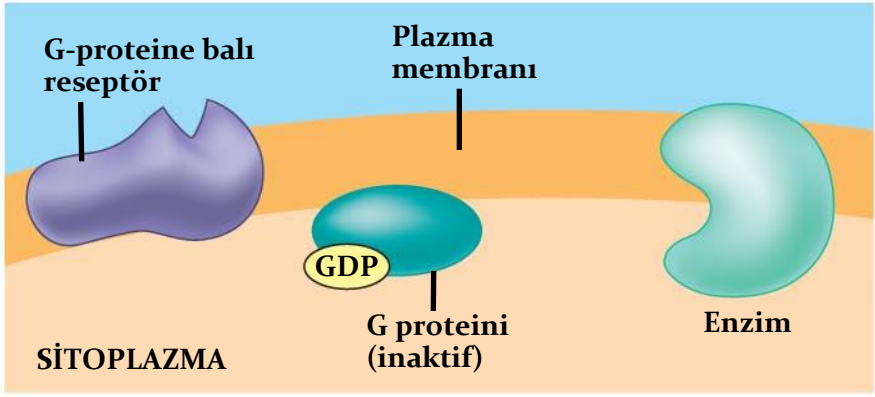
G-proteine bağlı reseptörler (GPBR)

- G-protein adı verilen bir protein ile koordineli olarak (kenetlenerek) iş gören bir plazma membran reseptörüdür.
- G-proteinler, guanozin nükleotitlerine bağlanabilmeleri nedeniyle bu adı almıştır. Bu proteinlerin α (alfa), β (beta), ve γ (gama) olmak üzere 3 alt birimi vardır (trimerik).
- Mayalardaki çiftleşme faktörleri, epinefrin gibi birçok hormon ve nörotransmitterler gibi birçok farklı sinyal molekülü G-protein bağlı reseptörleri kullanır.
- G-proteine bağlı reseptörler yapısal olarak birbirine benzer, bu proteinlerin hepsi membranı kateden 7 α heliks içerir.
- Bunun yanında, bu reseptörlerin sinyal moleküllerini tanıyan bağlanma bölgeleri farklıdır (farklı ligandlara özgüdür). Ayrıca bu reseptörler hücre içindeki farklı G-proteinlerini tanırlar. Bu anlamda bilinen 1000'den fazla GPBR vardır.



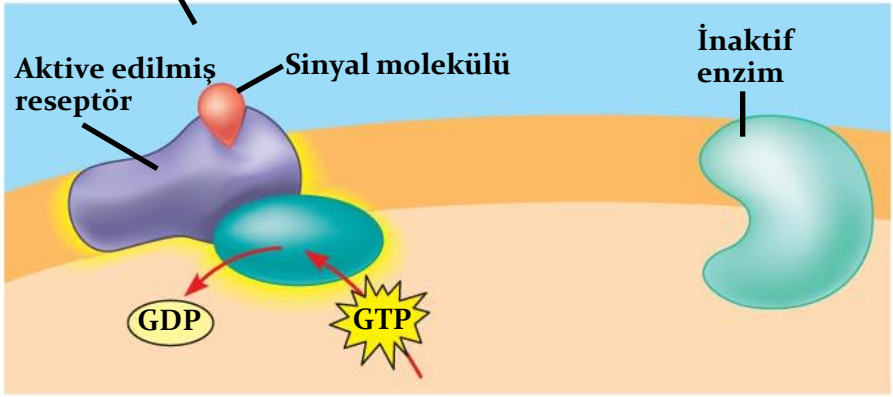
Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

Zarın sitoplazmik tarafına gevşekçe bağlanmış olan G-proteini, üzerine GDP (guanozin difosfat) bağlı olduğunda inaktiftir. GTP (guanozin trifosfat) bağlı olduğunda ise aktiftir.

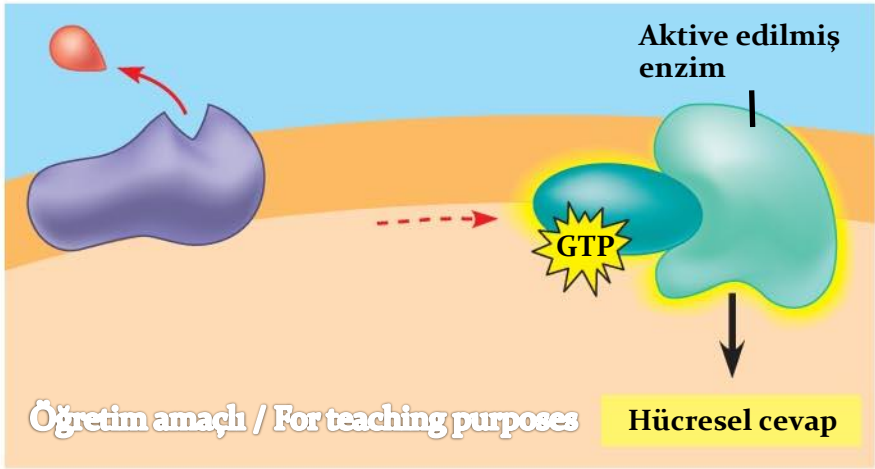


1

GPBR Konformasyon değişimi



2



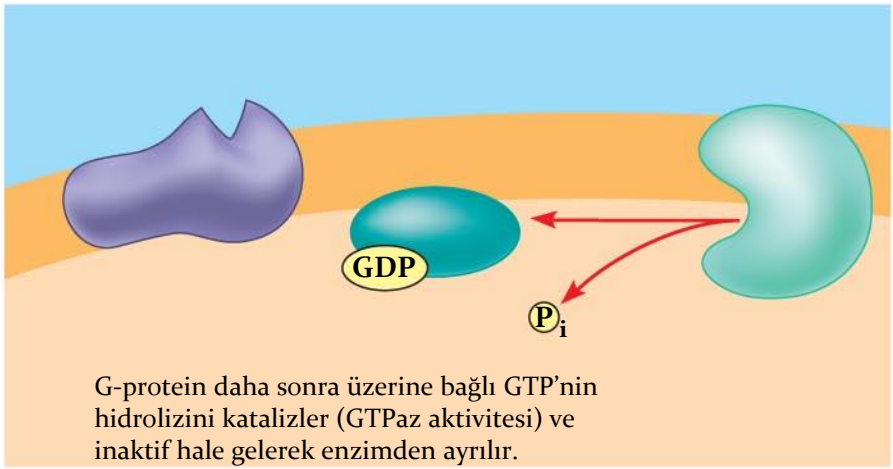
3

Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

Öğretim amaçlı / For teaching purposes

Hücresel cevap

Eğer aktive edilen protein bir enzim ise (ör: adenil siklaz, fosfolipaz C), metabolik yoldaki bir sonraki basamağı etkiler.



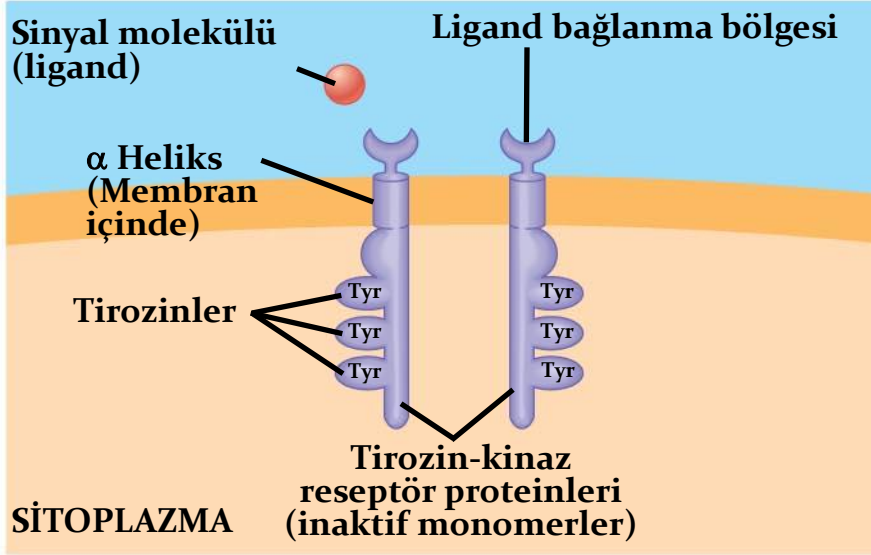
4

G-protein daha sonra üzerine bağlı GTP'nin hidrolizini katalizler (GTPaz aktivitesi) ve inaktif hale gelerek enzimden ayrılır.

Sinyal molekülü bağlı kaldıkça süreç tekrarlanarak devam eder.

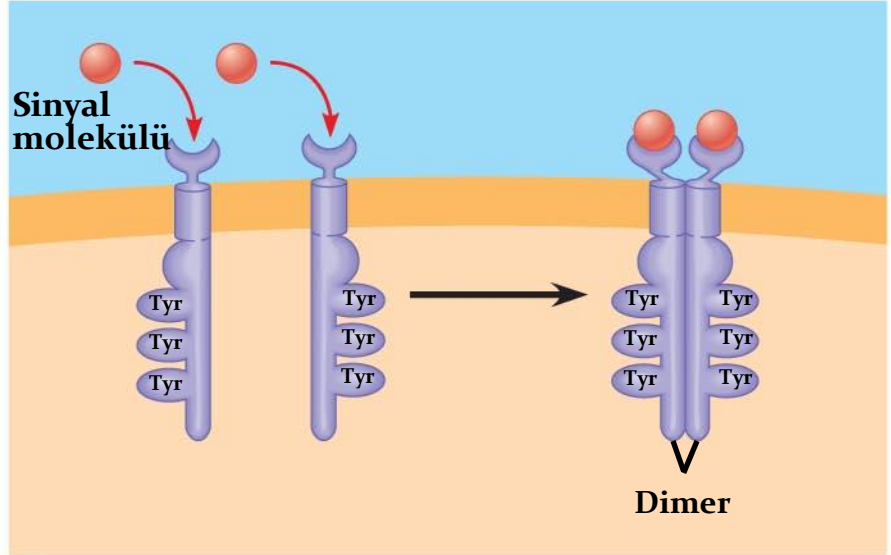
Tirozin-Kinaz reseptörleri

- Enzime bağlı/enzimatik aktiviteye sahip reseptörler olarak da gruplandırılabilir.
- Aynı anda birden fazla sinyal-aktarım yolunu tetikleme yeteneğindedir.
- Plazma membranında bulunan ve enzimatik aktiviteye sahip reseptör tipidir.
- Tirozin kinaz, substrat protein üzerindeki tirozin amino asidine ATP'den fosfat gruplarının aktarılmasını katalizler. Dolayısıyla tirozin-kinaz reseptörleri, proteinlerdeki tirozinlere fosfat bağlayan zar reseptörleridir ve hücrel sinyal yollarını bu şekilde başlatırlar.



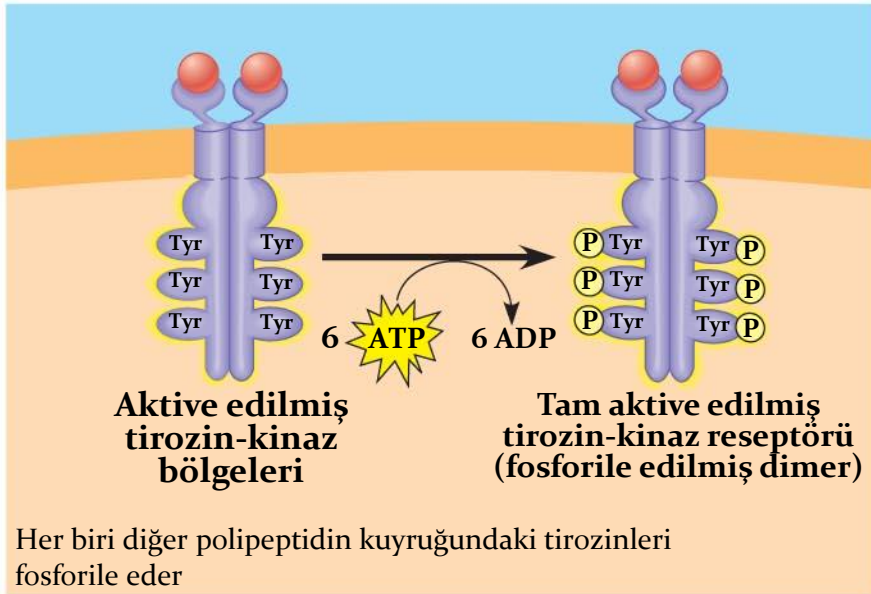
1

Öğretim amaçlı / For teaching purposes

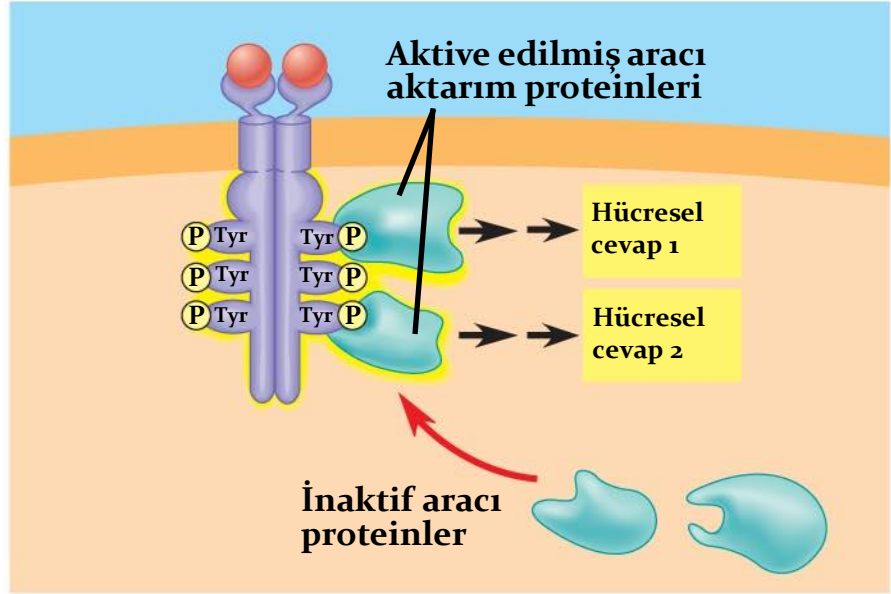


2

Ligand bağlanması konformasyonel değişikliğe neden olmaz, ancak bu reseptörde de dimerleşme ile aktivasyon sağlanır.



3



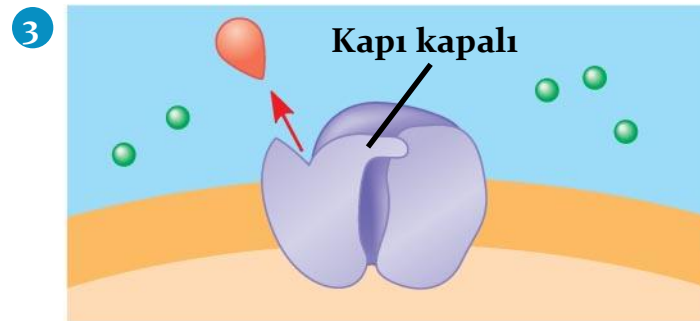
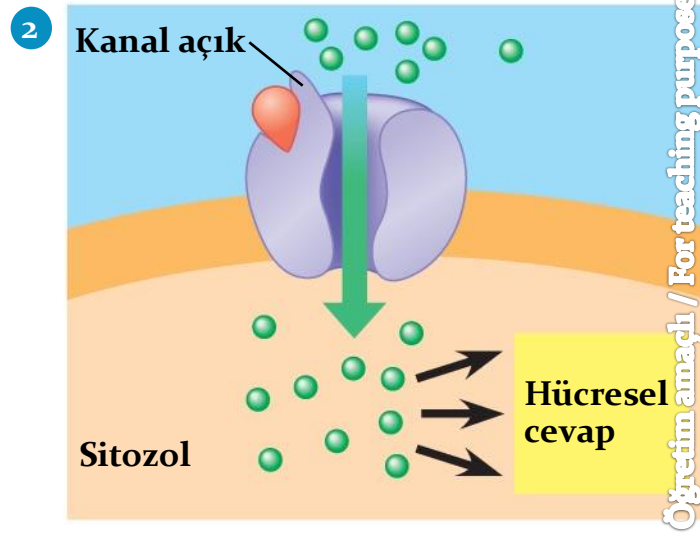
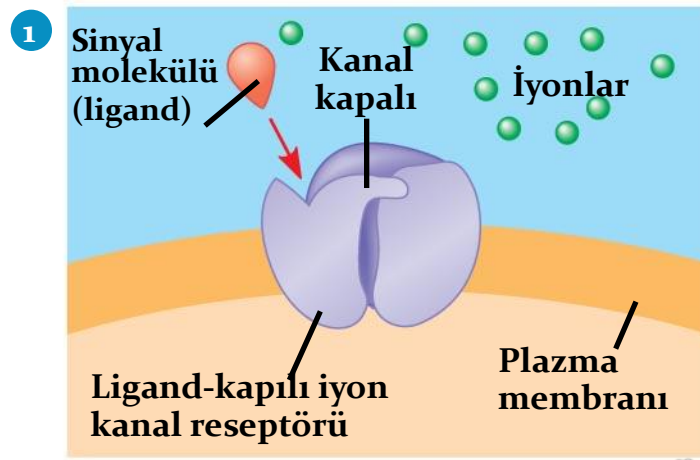
4

Tirozin-Kinaz reseptörleri

- Bir tirozin-kinaz reseptör dimeri aynı anda 10 veya daha fazla sayıda farklı hücre içi proteini aktive edebilir.
- Böylece çok sayıda farklı aktarım yolunu ve hücre sel cevabı tetikler.
- **Tek bir ligand bağlanmasının çok sayıda olayı tetikleyebilmesi, tirozin-kinaz reseptörleriyle G-proteine bağlı reseptörler arasındaki en önemli farktır.**

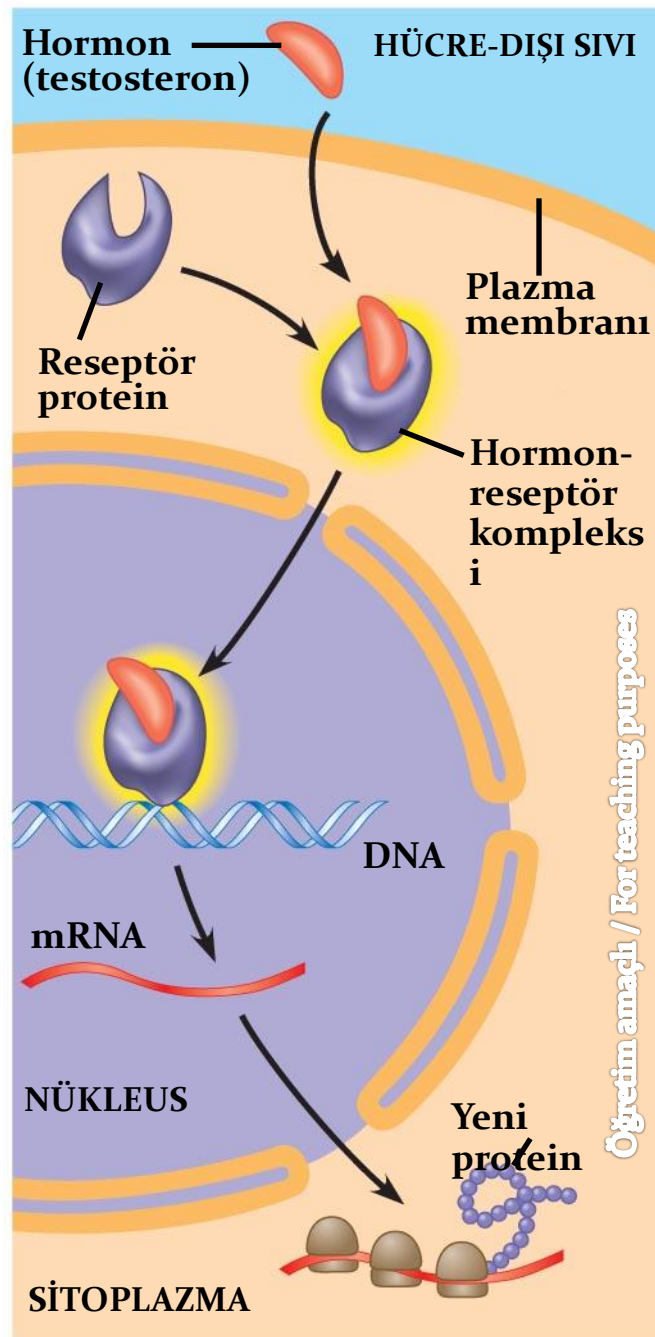
İyon kanalı ve iyon kanalı-bağılantılı reseptörler

- Kimyasal sinyalleri alan bazı zar reseptörleri ligand varlığında açılıp kapanan iyon kanallarıdır.
- Bu kanallar proteinlerle çevrili olan porlardır.
- Bu porların açılıp kapanması, sodyum, potasyum, kalsiyum gibi özgül iyonların geçişine izin verir veya engeller.
- Bu reseptörlerde de (iyon kanalları) ligand bağlandıktan sonra gerçekleşen yapısal değişiklik ile aktivite sağlanır.
- Hormonlar iyon kanallarına doğrudan bağlanarak etki edebildiği gibi, genellikle başka reseptörlere bağlanarak iyon kanallarını dolaylı olarak açar veya kapatır.



Hücre içi reseptörler

- Hormonların ve diğer birçok kimyasal habercinin özgül reseptörleri membranda bulunmaktadır ancak bunların dışında hücre içi reseptörler de vardır.
- Bu reseptörler sitozolde veya çekirdek içinde çözünmüş halde bulunurlar.
- Tiroid hormonları, steroid hormonları gibi kimyasal haberciler membranı geçebilecek kadar hidrofobiktir.
- Bir gaz olan NO (nitrik oksit) reseptörü de hücre içindedir.
- Farklı dokuların hücre içi reseptörü olan bir hormona cevabı, sadece reseptörün özgüllüğü ile değil, reseptörün hangi genleri kontrol ettiği ile de ilgilidir (uygun gen düzenleyici proteinlerin kombinasyonu da dokulara özgüdür).



ENDOKRİNOLOJİ

HÜCRELER ARASI İLETİŞİM,
HORMONLARIN HÜCRESEL DÜZEYDE
ETKİ MEKANİZMALARI
II

Dr. Naşit İĞCİ

Sinyal Aktarım Yolları

- Özellikle plazma zarındaki reseptörlerle alınan sinyallerin aktarım yolları genellikle çok basamaklı olmaktadır.
- Bu mekanizmanın avantajlarından biri sinyalin gücünü arttırmaya olanak sağlamasıdır. Bu şekilde hücre dışındaki az sayıda sinyal molekül ile güçlü bir hücresel cevap oluşturulabilir.
- Sinyal aktarım yolu reseptörden hücresel cevaba doğrudur.
- Örneğin plazma zarındaki bir reseptöre bir hormonun bağlanması, bir moleküler etkileşim zinciri olarak ifade edilebilecek olan sinyal aktarım yolundaki ilk basamağı (molekülü) tetikler ve cevaba yol açan yolu başlatır.

Sinyal Aktarım Yolları

- Bu mekanizmada aktive olmuş reseptör genellikle başka bir proteini aktive eder, aktive olan bu protein de başka bir molekülü aktive eder (genellikle yine bir protein), bu protein de başka bir molekülü aktive eder ve ardışık olarak devam eden bu süreç hücresel cevabı oluşturacak protein aktive olana kadar devam eder.
- Sinyali reseptörden cevaba doğru yönelten ana moleküller çoğunlukla proteindir.
- Bu anlamda hücre haberleşmesindeki temel işleyiş proteinlerin birbirleriyle etkileşmesine dayalıdır.

Sinyal Aktarım Yolları: Fosforilasyon

- Hormon (veya başka bir sinyal molekülü) hücreye girmez, ancak verdiği bilgi (sinyal) aktarım yolu ile taşınır (iletilir).
- Aktarım yolundaki her basamakta sinyal farklı bir forma aktarılır. Bu form, genellikle bir proteinde meydana gelen konformasyonel (yapısal) değişikliktir. Bu değişiklik ise çoğunlukla **fosforilasyon** aracılığı ile ortaya çıkarılır.
- Yapılan çalışmalarda birçok farklı canlı grubunda protein fosforilasyonunun hücresel düzeyde sinyal aktarımındaki temel mekanizma olduğu ortaya konulmuştur.
- Bir proteine ATP'den fosfat grubu aktaran enzimlerin genel adı **protein kinaz**'dır.

Sinyal Aktarım Yolları: Fosforilasyon

- Reseptör tirozin kinazların aksine, sitoplazmada bulunan protein kinazların çoğu kendi üstünde değil, diğer substrat proteinler üzerinde etki ederler.
- Sitoplazmik protein kinazlar genellikle substrat proteinlerini **serin** veya **treonin** amino asitlerinin birisinden fosforile ederler.
- Hücresel sinyal aktarım yollarında aktarımda görev alan moleküller genellikle protein kinazlar olup, ardışık olarak birbirlerini fosforile ettikleri bir fosforilasyon kaskadı (şelalesi) oluştururlar.
- Fosfat gruplarının eklenmesi genellikle proteini inaktif formdan aktif forma dönüştürür. (Bazı durumlarda fosforilasyon sonucunda protein aktivitesi azalır ancak sinyal aktarım yollarındaki fosforilasyonda genellikle aktifleşir.)

Sinyal Aktarım Yolları: Fosforilasyon

- Bir hücre tarafından bir sinyale verilen cevabın normal bir şekilde işleyebilmesi için, hücrenin sinyal ortadan kalktığında sinyal aktarım yolunu durduracak mekanizmalara da sahip olması gerekir.
- Hücrelerde protein kinazların aktivitesi, **protein fosfatazlar** ile durdurulur. Bu enzimler proteinlerdeki fosfat gruplarını uzaklaştırma özelliğindedirler.
- Herhangi bir anda fosforilasyon mekanizması ile düzenlenen bir proteinin aktivitesi, hücrede o andaki aktif protein kinaz molekülleri ile aktif protein fosfataz molekülleri arasındaki dengeye bağlıdır.

Sinyal Aktarım Yolları: Fosforilasyon

- Sinyal molekülü olmadığı zaman aktif fosfatazlar çoğunlukta, dolayısıyla sinyal yolu kapatılır ve hücresel cevap sona erer. Sinyal yolu açık olduğu zaman ise tam tersi bir durum söz konusudur.
- Günümüzde geliştirilen ilaçların önemli bir kısmı protein kinaz inhibitörleridir.

Sinyal molekülü

Reseptör

Aktive edilmiş
aktarım molekülü

Her bir fosforilasyon, proteinde
konformasyonel bir değişiklik
ortaya çıkarır.

İnaktif
protein kinaz
1

Aktif
protein
kinaz
1

İnaktif
protein kinaz
2

Aktif
protein
kinaz
2

İnaktif
protein kinaz
3

Aktif
protein
kinaz
3

İnaktif
protein

Aktif
protein

Hücre
sel
cevap

Fosforilasyon kaskadı

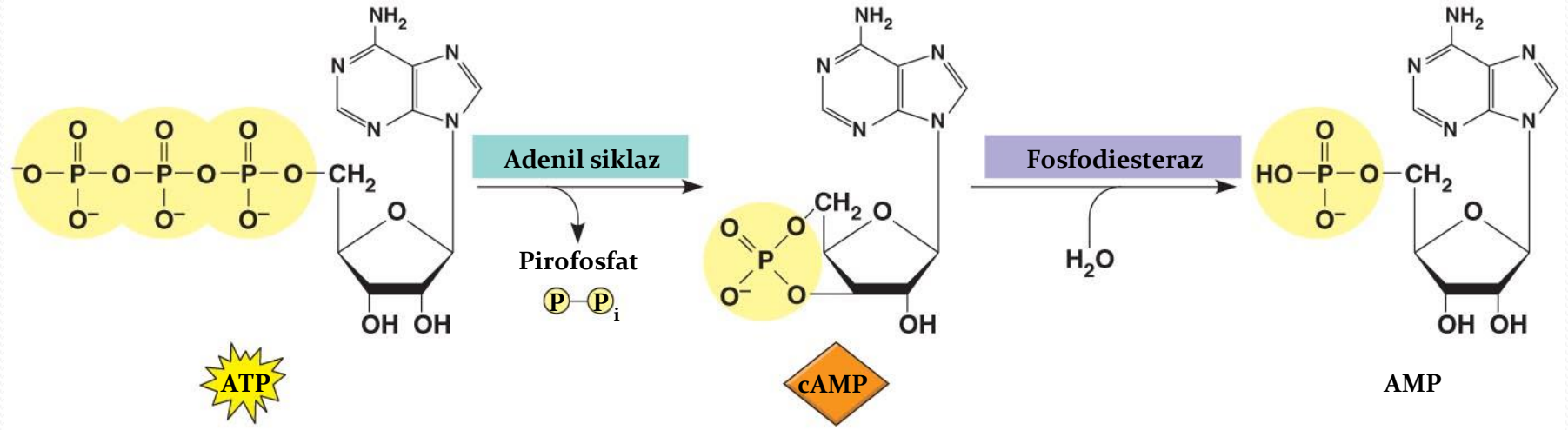
Öğretim amaçlı / For teaching purposes

Sinyal Aktarım Yolları: İkinci mesajcılar

- Membran reseptörüne bağlanarak bir sinyal ileten hormon, sinyal aktarımındaki **birinci mesajcı**dır.
- Hücrelerde sinyal aktarımında görev alan protein dışında bileşenler de bulunur. Bunlar genellikle suda iyi çözünebilen küçük moleküller veya iyonlardır. Bu tip moleküllere **ikinci mesajcı** adı verilir.
- İkinci mesajcılar hem küçük hem de suda iyi çözündüklerinden tüm hücreye difüzyon yoluyla kolayca dağılabilirler.

Sinyal Aktarım Yolları: İkinci mesajcılar

- İkinci mesajcılar hem G proteinine bağlı reseptörler, hem de tirozin kinaz reseptörleri tarafından başlatılan sinyal yollarında görev alabilirler.
- Hormonlar tarafından en yaygın olarak kullanılan ikinci mesajcılar
 - siklik (halkasal) adenozin monofosfat (cAMP),
 - kalsiyum iyonları (Ca^{2+}) ve
 - zar fosfolipitlerinin yıkım ürünleridir.

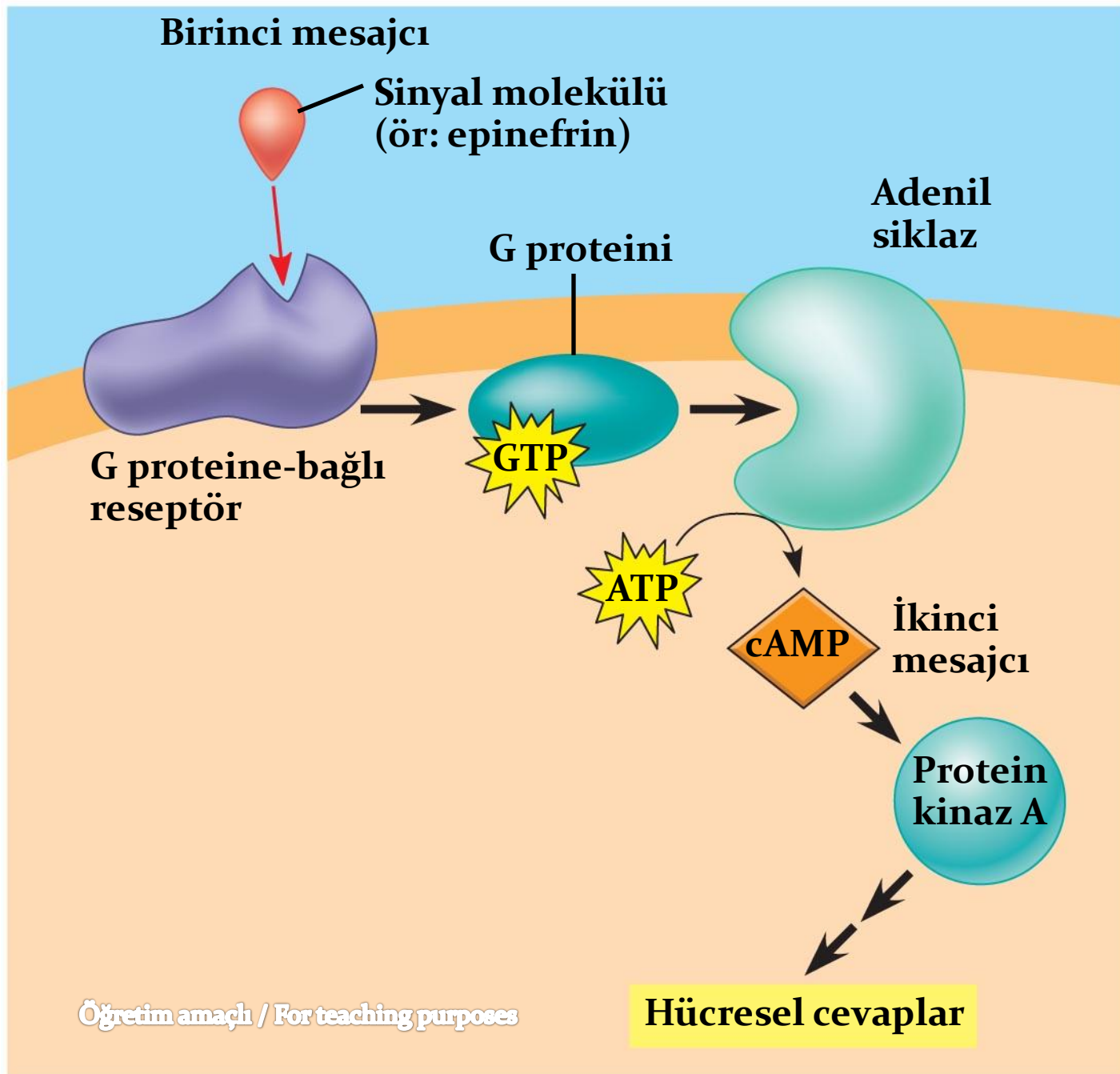


Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

cAMP, **adenil siklaz** enzimi tarafından ATP'den sentezlenir. Bu enzim plazma membrana gömülü bir şekilde bulunur. cAMP ikinci mesajcı olarak gelen sinyali zardan sitoplazmadaki metabolik yola iletir. Sinyal ortadan kalktığında cAMP fosfodiesteraz enzimi tarafından inaktive edilir (cAMP, AMP'ye dönüştürülür).

Sinyal Aktarım Yolları: İkinci mesajcılar

- Örneğin epinefrin hormonu tarafından başlatılan sinyali karaciğer ya da kas hücrelerinin zarından hücre içine taşıyan ikinci mesajcı cAMP'dir. cAMP tarafından başlatılan sinyal yolu sonucunda hücresel cevap olarak glikojen yıkımı başlatılır (ilgili enzimler aktif hale gelir).
- Epinefrin reseptörüne bağlandığında hücre içi cAMP konsantrasyonu artar.
- cAMP hücre içinde uzun süre kalıcı değildir, çünkü fosfodiesterazlar tarafından inaktif AMP'ye dönüştürülür. Sitozolik cAMP derişiminin tekrar artması için başka bir epinefrin uyarısı gerekir.
- Ayrıca hücrelerde adenil siklazı inhibe eden başka mekanizmalar ile de (inhibitör G proteinleri) çok yönlü kontrol sağlanır.

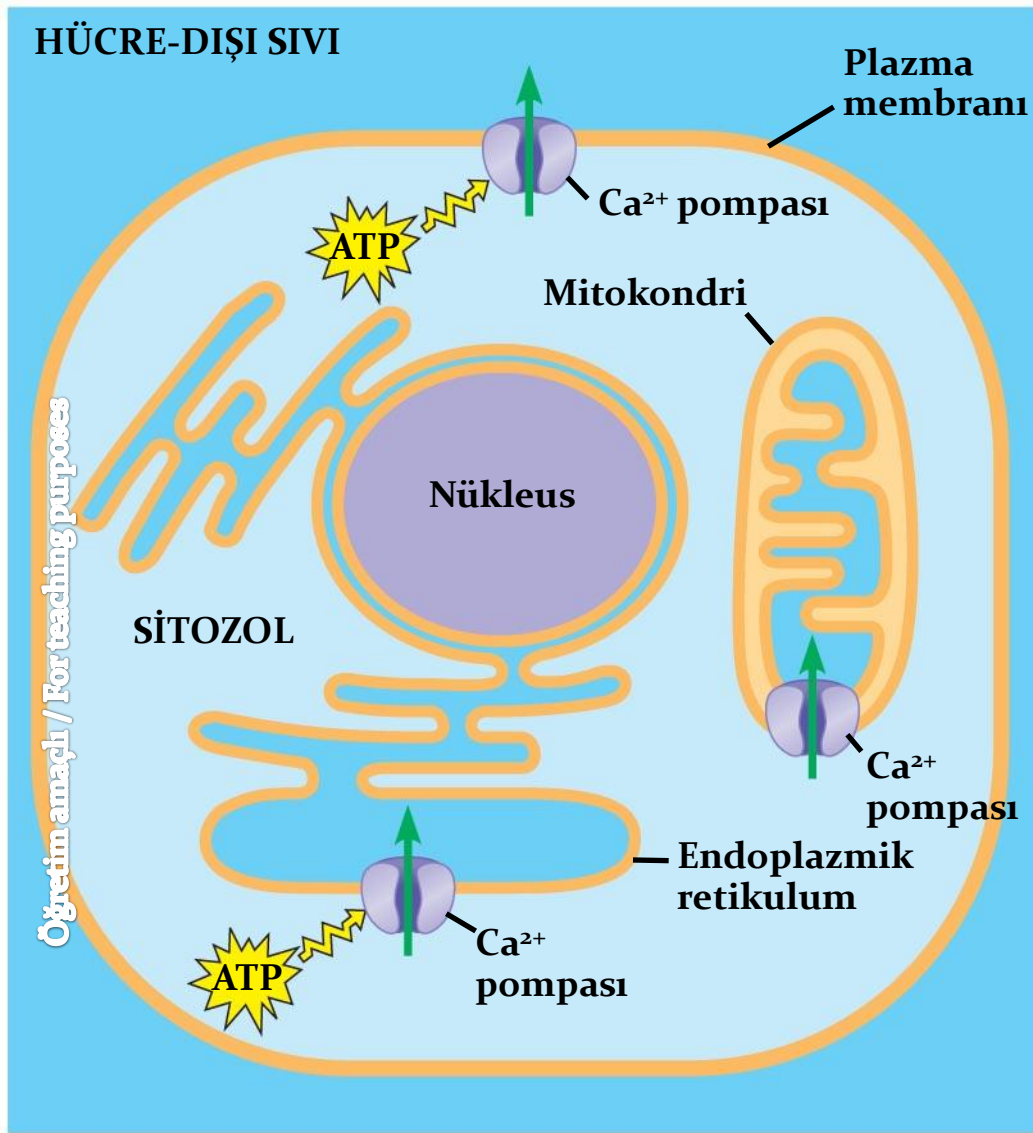


Sinyal Aktarım Yolları: İkinci mesajcılar

- Hayvanlardaki nörotransmitterler, büyüme faktörleri ve bazı hormonları kapsayan birçok sinyal molekülü sitozolik kalsiyum iyon derişimini arttıran sinyal aktarım yolları aracılığı ile hedef hücreleri uyarırlar. Ayrıca kalsiyum bitki hücrelerindeki sinyal aktarım yollarında da iş görür.
- Hem G-protein bağı reseptörler, hem de tirozin kinaz reseptörleri ile uyarılan yollarda kalsiyum iyonları ikinci haberci olarak kullanılabilir.
- Sitozoldeki bazal kalsiyum miktarı ikinci mesajcı olarak işlev görmez.

HÜCRE-DIŞI SIVI

Öğretim amaçlı / For teaching purposes



Anahtar

Yüksek [Ca²⁺]

Düşük [Ca²⁺]

Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

Sinyal Aktarım Yolları: İkinci mesajcılar

- Ancak sitozolik kalsiyum seviyesi hücre dışına göre çok düşük olduğu için, iyonların sayısındaki çok küçük bir değişiklik bile hücre içi kalsiyum derişiminin önemli derecede değişmesi anlamına gelir.
- Bir sinyal aktarım yolu ile iletilen bir sinyale cevap olarak sitozolik kalsiyum iyonu düzeyi genellikle ER'den Ca^{2+} salımına neden olan mekanizmalar ile yükseltilir.
- Kalsiyum salınmasına neden olan yollar ise diğer ikinci mesajcılarını içerir: **diacilgliserol (DAG) ve inositol trifosfat (IP_3)**
- Bunlar plazma membranında bulunan belirli bir fosfolipit çeşidinin parçalanmasıyla üretilir.

Sinyal Aktarım Yolları: İkinci mesajcılar

- Bazı durumlarda kalsiyum iyonları, sinyal aktarımında görevli bir proteini doğrudan doğruya aktive eder.
- Ancak çoğu zaman ökaryotik hücrelerde bol olarak bulunan Ca^{2+} bağlayan **kalmodulin** proteinleri aracılığı ile iş görürler.

HÜCRE-DIŞI SIVI

Sinyal molekülü
(birinci mesajcı)

G proteine bağlı
reseptör

G
protein

GTP

Fosfolipaz C

Fosfatidil inositol 4,5-bifosfat

PIP₂

DAG

IP₃

(ikinci mesajcı)

IP₃ ile açılan
kalsiyum kanalı

Endoplazmik
retikulum

Ca²⁺

Ca²⁺

(ikinci
mesajcı)

Çeşitli
proteinler
aktive edilir

Hücre
cevaplar

Öğretim amaçlı / For teaching purposes

SİTOZOL

Neden & Nasıl

- cAMP molekülü birçok hücrede G proteine bağlı reseptörler aracılığıyla gerçekleştirilen sinyal iletiminde sıklıkla kullanılan bir moleküldür. Bu molekülün yapısı tüm hücrelerde aynı olduğuna göre ve belli kinazları seçici bir şekilde aktive etme yeteneği olmadığına göre farklı dokularda bu yolla farklı cevapların alınması nasıl olur?

ENDOKRİNOLOJİ

HÜCRELER ARASI İLETİŞİM,
HORMONLARIN HÜCRESEL DÜZEYDE
ETKİ MEKANİZMALARI
III

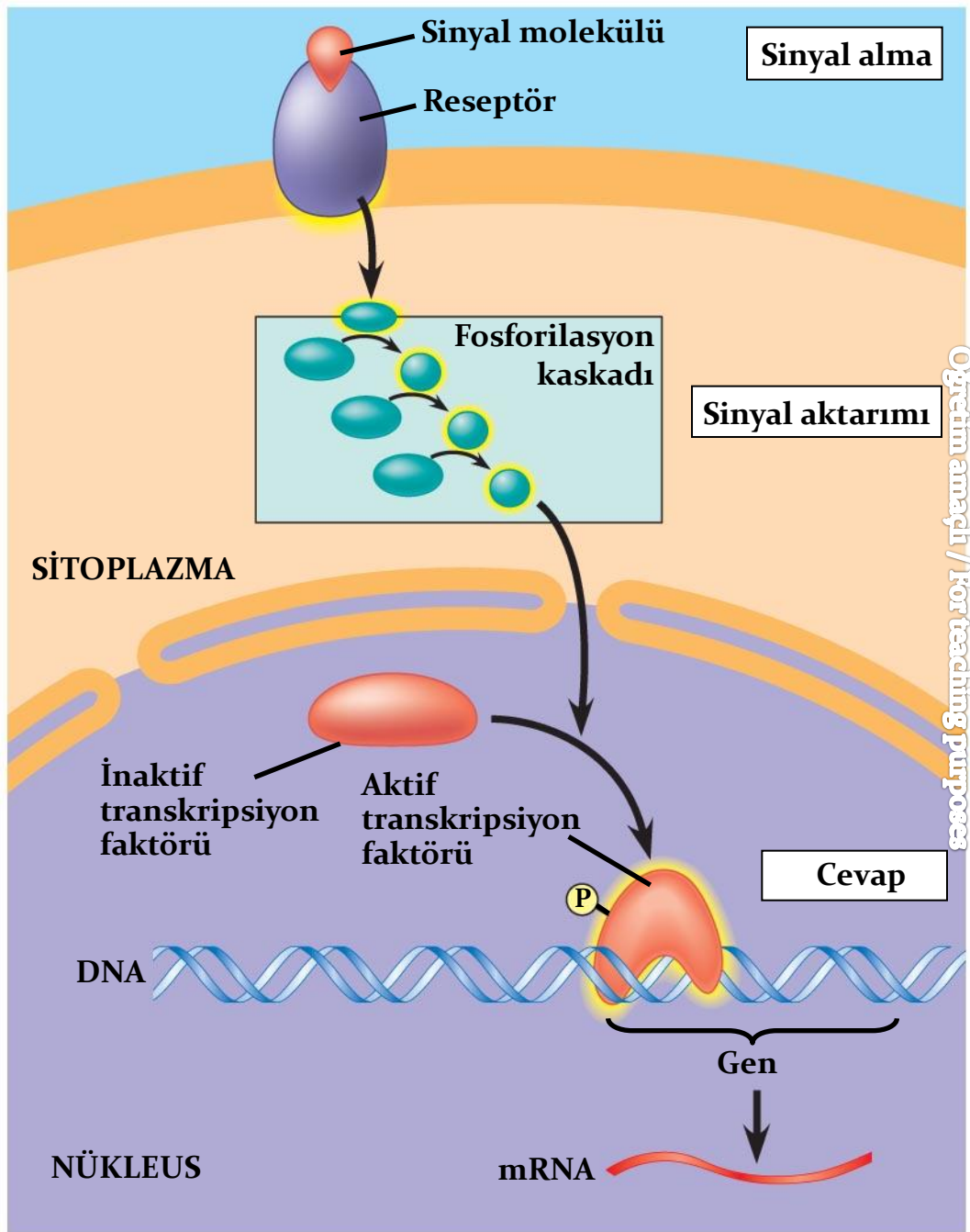
Dr. Naşit İĞCİ

Sinyallere Verilen Hücresel Cevaplar

- Hücrenin bir sinyale verdiği cevap, sitoplazmadaki etkinliklerin düzenlenmesi veya çekirdekte belirli genler için transkripsiyonun başlatılması olabilir.
- Bu etkinlikler plazma zarındaki bir iyon kanalının açılması/kapanması veya hücre metabolizmasındaki bir değişim olabilir.
- Örneğin; karaciğer hücrelerinde epinefrin hormonunun getirdiği sinyale cevap olarak hücresel enerji metabolizması düzenlenir: Bu haberleşme yolundaki son basamak, glikojen yıkımını katalizleyen enzimi aktive eder.

Sinyallere Verilen Hücresel Cevaplar

- Haberleşme yollarının önemli bir kısmının etkisi, daha önce de belirtildiği gibi enzimlerin aktivitesinin düzenlenmesi değil, enzimlerin ya da diğer proteinlerin sentezinin, çekirdekteki özgül genlerin “açılıp kapanmasıyla” düzenlenmesidir. (Aktive edilmiş son molekülün bir transkripsiyon faktörü olarak işlev gördüğü steroid hormon etki mekanizmasını hatırlayınız).



Öğretim amaçlı / For teaching purposes

Bir transkripsiyon faktörü genellikle birçok farklı genin ifadesini düzenler.

Hücresel Cevabın “Arttırılması” ve Özgüllüğü

- Hücre yüzeyine gelen bir sinyal ile oluşan hücresel cevap arasında çok basamak olmasının avantajı, daha önce de değinildiği gibi sinyalin (dolayısıyla cevabın) çoğaltılması ve özgüllüğünün sağlanmasıdır.
- Şelale şeklindeki aktarım mekanizmaları ile hücrenin bir sinyale verdiği cevap çoğaltılır. Bu mekanizmada her bir katalitik basamakta oluşturulan aktive edilmiş ürünlerin sayısı, bir önceki basamaktan çok daha fazladır.
- Sinyalin çoğaltılması etkisi, bu proteinlerin tekrar inaktif hale gelmeden önce, çok sayıda substrat molekülünü etkilemeye yetecek süre içinde aktif formda kalmalarını sağlayarak iletimi garanti altına da almış olur.

Sinyal alma

Epinefrinin G-proteine bağılı reseptöre bağlanması (1 molekül)



Sinyal aktarımı

İnaktif G protein

Aktif G protein (yaklaşık 10^2 molekül)

İnaktif adenil siklaz

Aktif adenil siklaz (10^2)

ATP

Siklik AMP (10^4)

İnaktif protein kinaz A

Aktif protein kinaz A (10^4)

İnaktif fosforilaz kinaz

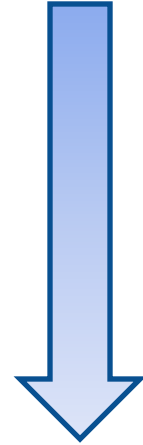
Aktif fosforilaz kinaz (10^5)

İnaktif glikojen fosforilaz

Aktif glikojen fosforilaz (10^6)

Öğretin amaçlı / For teaching purposes

Sinyalin çoğaltılması



Cevap

Glikojen
Glukoz-1-fosfat
(10^8 molekül)

Hücresel Cevabın “Arttırılması” ve Özgüllüğü

- Hücresel cevabın özgüllüğü ise, **farklı hücre tipinin farklı protein setleri içermesiyle açıklanabilir.**
- Örneğin karaciğer ve kalp kası hücresi sürekli olarak çeşitli hormonlarla etkileşim halindedir ancak gelen her sinyale cevap vermezler (1°, farklı reseptörler). Bununla birlikte, bazı sinyaller her iki hücrede de bir cevabı tetikler ancak verilen cevaplar farklıdır. Ör: epinefrin karaciğer hücresinde glikojen yıkımını uyardığı halde kalp kası hücresinin verdiği cevap ile kalp daha hızlı atar. (2°, farklı protein setleri).

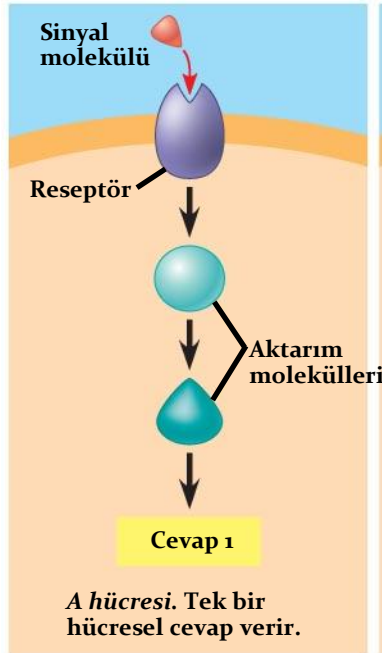
Hücresel Cevabın “Arttırılması” ve Özgüllüğü

- Bir hücrenin belirli bir sinyale verdiği cevap, bu hücrenin sahip olduğu sinyal reseptör, aktarım ve cevabın oluşması için gereken proteinlerin tümüne bağlıdır.
- Bu duruma verilebilecek bir diğer örnek de hücre içi reseptöre sahip hormonlardır. Bu tip sinyallere verilen hücresel cevap genellikle belli genlerin ifadesinin düzenlenmesidir. Birçok farklı dokuda benzer hücre içi hormon reseptörleri bulunur ancak reseptörlerin etkilediği genler dokular arasında farklılık gösterir. Hücre içindeki bir reseptör, bir genin transkripsiyonunu ancak uygun düzenleyici proteinlerin kombinasyonu hücrede mevcutsa kontrol edebilir. Bu protein kombinasyonu ise çoğunlukla doku için özgüdür. Bu nedenle farklı dokuların bir hormona cevabı sadece reseptörlerin özgüllüğü ile açıklanamaz.

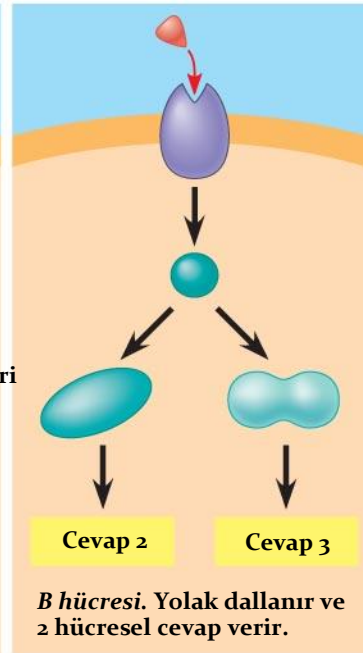
Hücresel Cevabın “Arttırılması” ve Özgüllüğü

- Dolayısıyla, farklı yollar bazı ortak moleküllere sahip olsa da, aynı sinyale farklı cevaplar veren iki hücre sinyali alan ve ona cevap veren bir ya da daha fazla protein açısından farklılık taşır.
- Çok basamaklı bir sinyal yolunun özgüllüğün sağlanmasındaki rolü; basamak sayısının arttıkça, oluşan cevabın o hücreye olan özgüllüğünün de artmasıdır.

A hücresi.
Tek bir
hücresel
cevap verir.

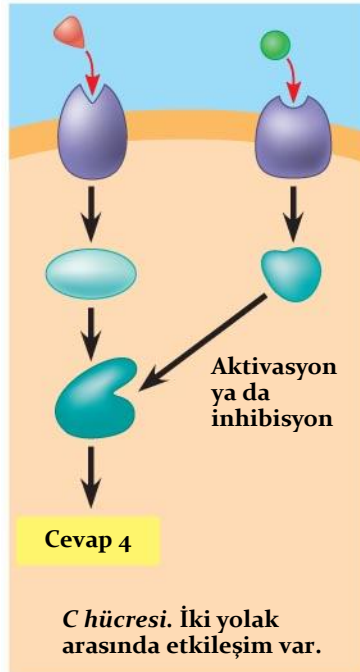


B hücresi.
Yolak dallanır ve
2 hücresel cevap
verir.

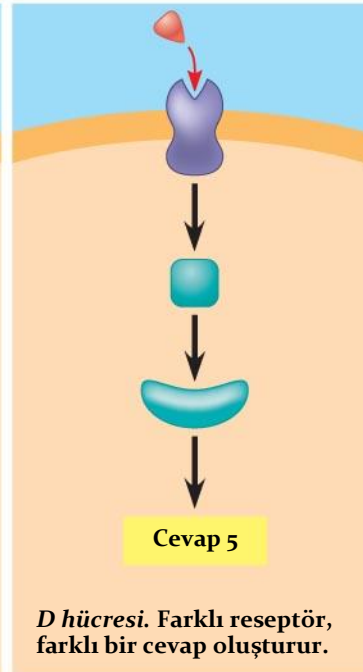


Öğretim amacı / For teaching purposes

C hücresi.
İki yolak
arasında
etkileşim var.

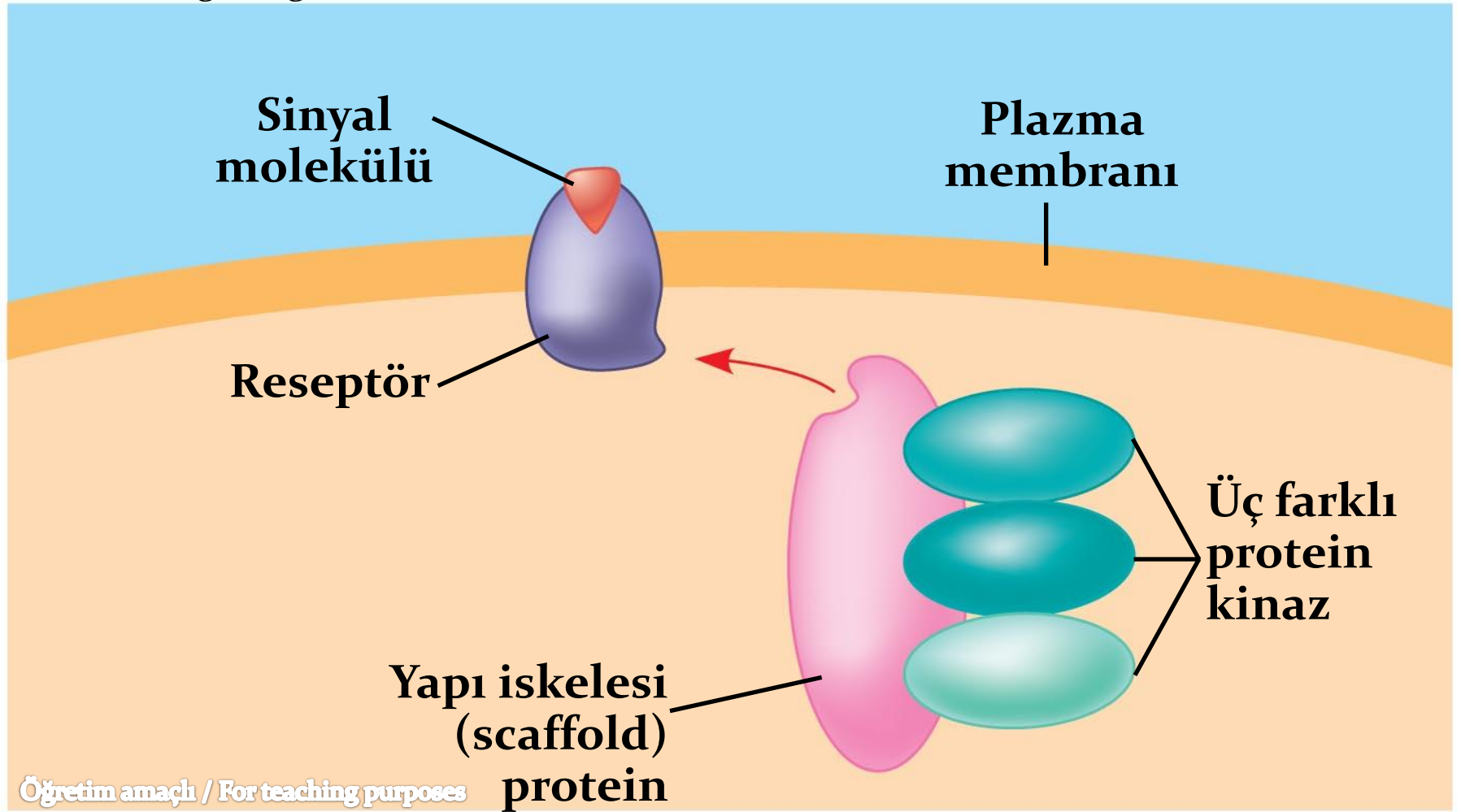


D hücresi.
Farklı reseptör,
farklı bir cevap
oluşturur.



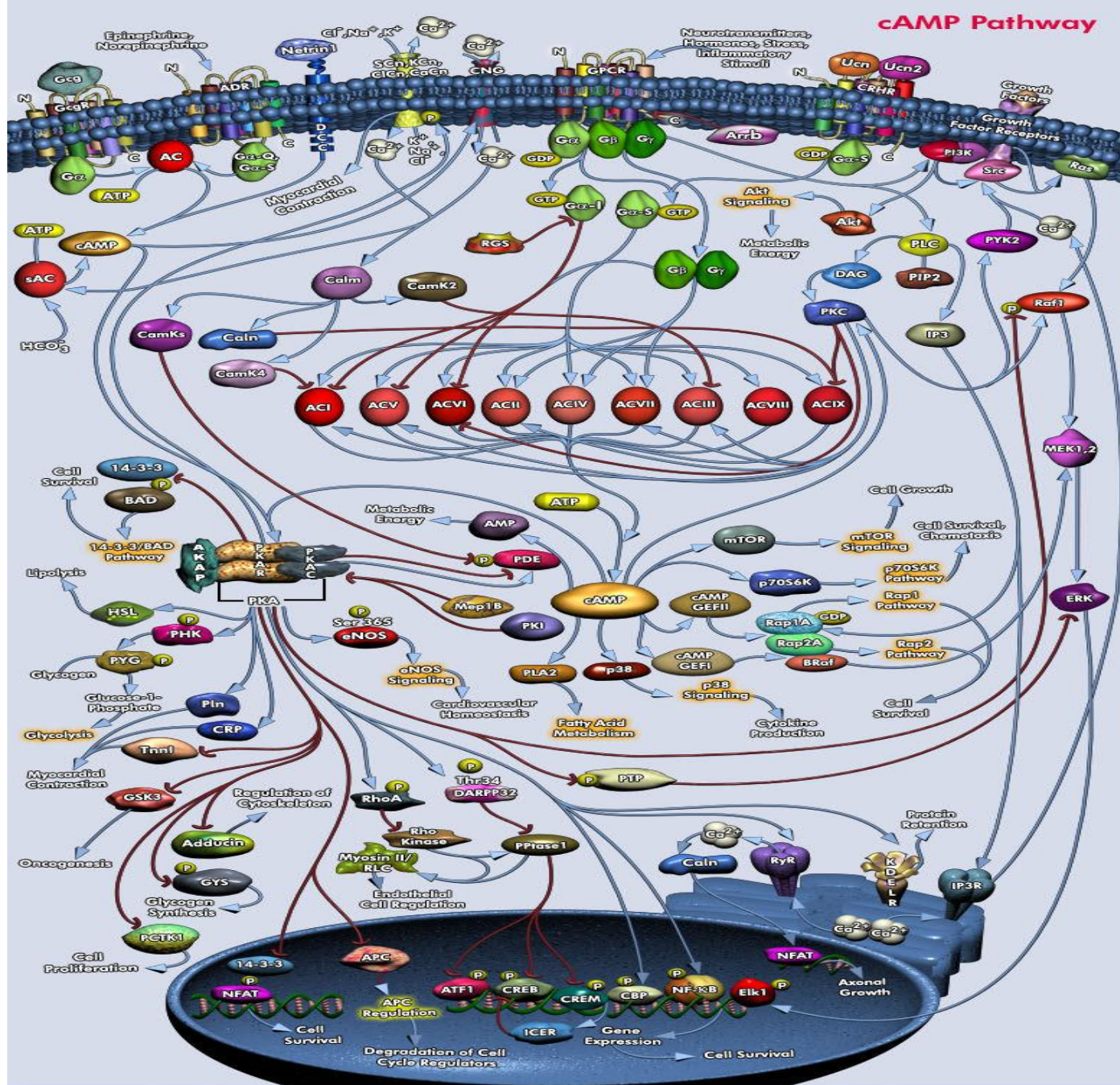
- Konunun daha iyi anlaşılması için şimdiye kadar verilen şekillerde sadece birkaç aktarım molekülü gösterilmiş bunlar da sitozole dağılmış halde temsil edilmiştir.
- Eğer gerçekteki durum böyle olsaydı sinyal yollarının işleyişi çok yetersiz olurdu. Çünkü aktarım moleküllerinin çoğu protein yapıdadır ve viskoz yapıdaki sitozol içinde difüze olmak için çok büyüktürler.
- Bu noktada örneğin belli bir protein kinazın substratını (ör: fosforilasyon şelalesindeki başka bir kinaz) nasıl bulduğu sorusu akla gelebilir.
- Son yapılan araştırmalarda, birçok durumda sinyal aktarımının **yapı iskelesi (scaffold) proteinleri** varlığında daha etkin olarak işlediği gösterilmiştir.

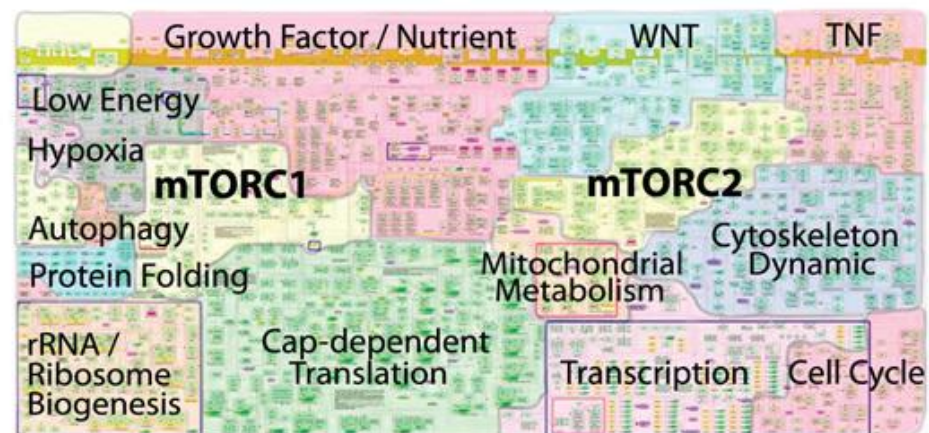
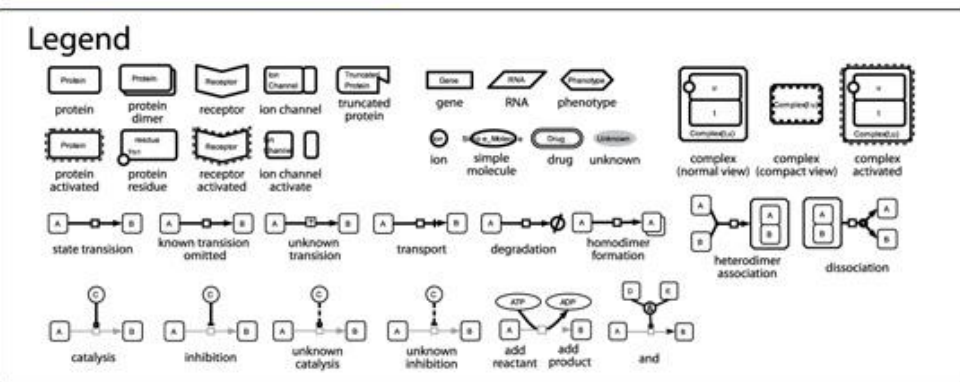
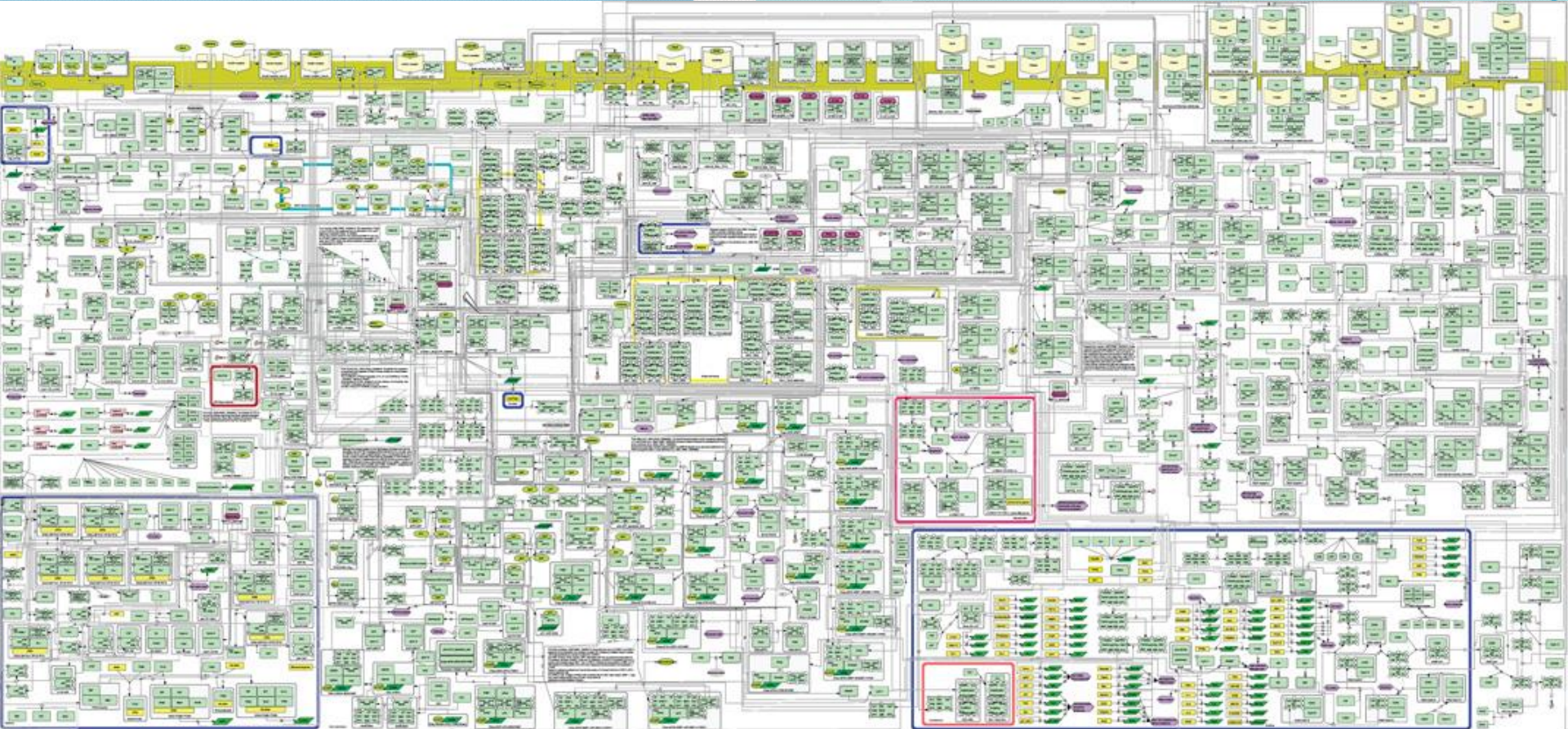
Yapı iskelesi proteinleri, aktarımda görev alan diğer proteinlerin aynı anda bağlandıkları büyük protein molekülleridirler. Bu şekilde sinyal aktarımının hızı ve doğruluğu artar.



Öğretim amaçlı / For teaching purposes

Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

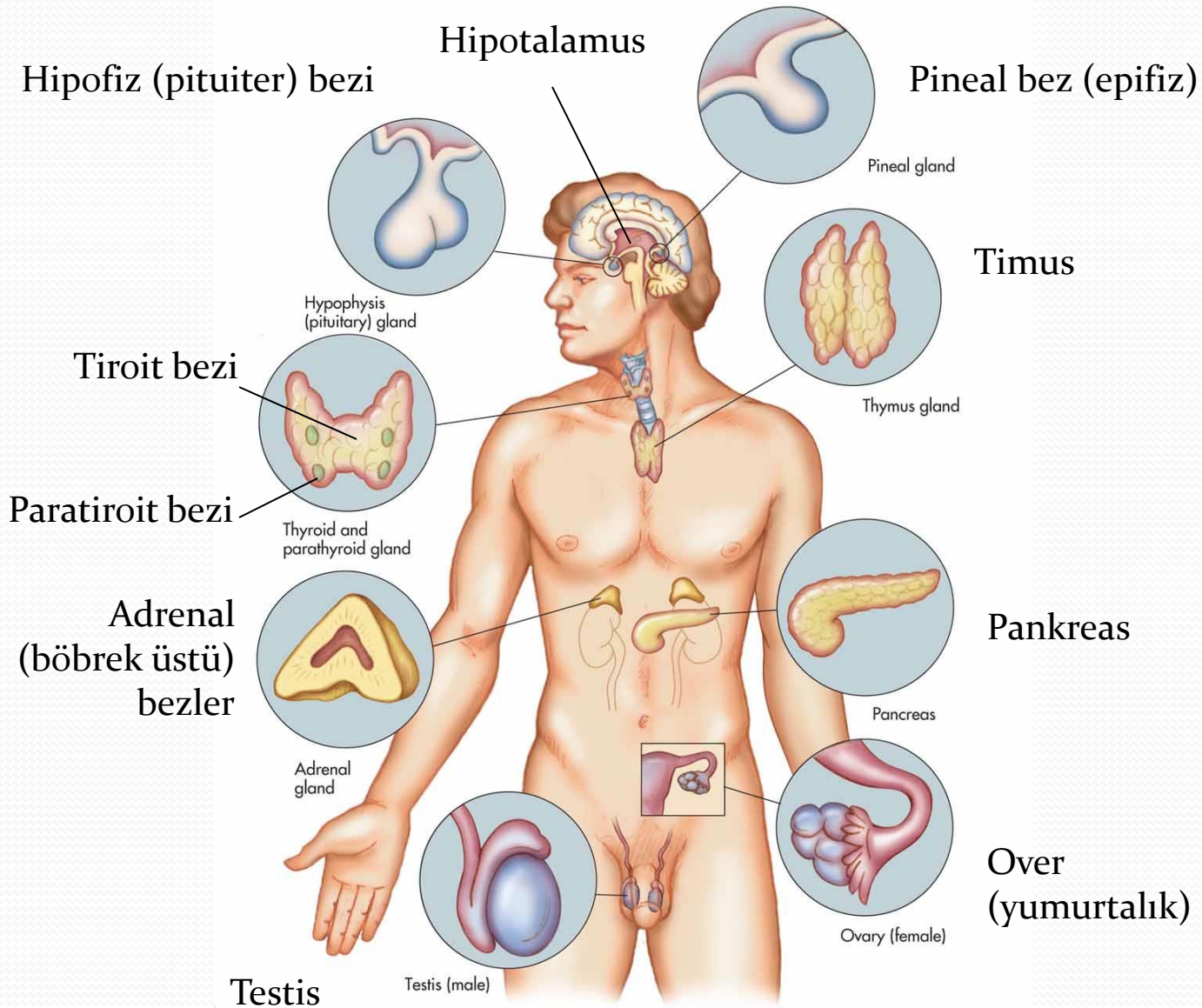




ENDOKRİNOLOJİ

HİPOFİZ HORMONLARI ve HİPOTALAMUS
TARAFINDAN KONTROLLERİ

Dr. Naşit İĞCİ



Kalp

Mide

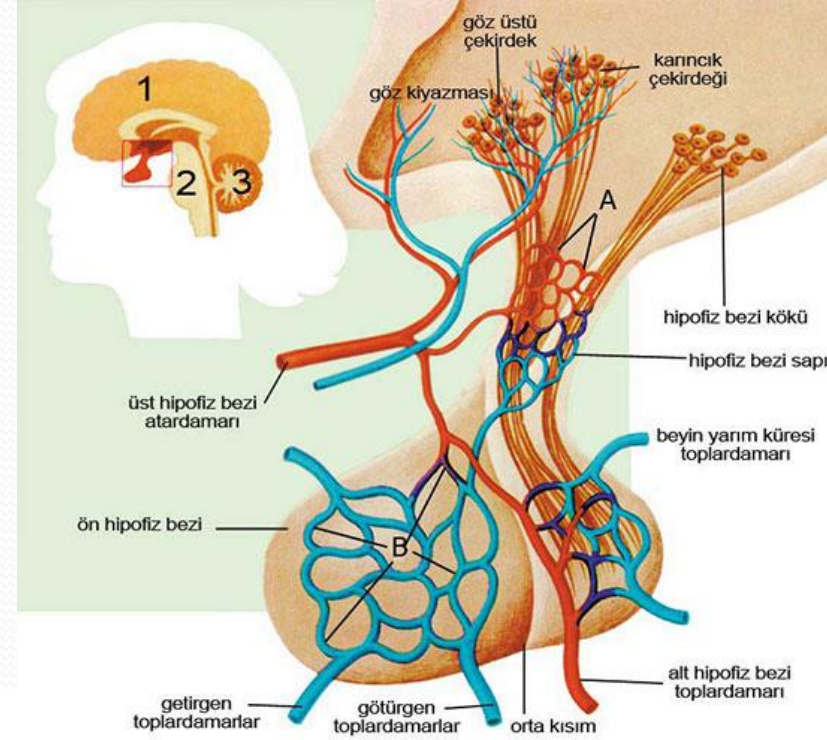
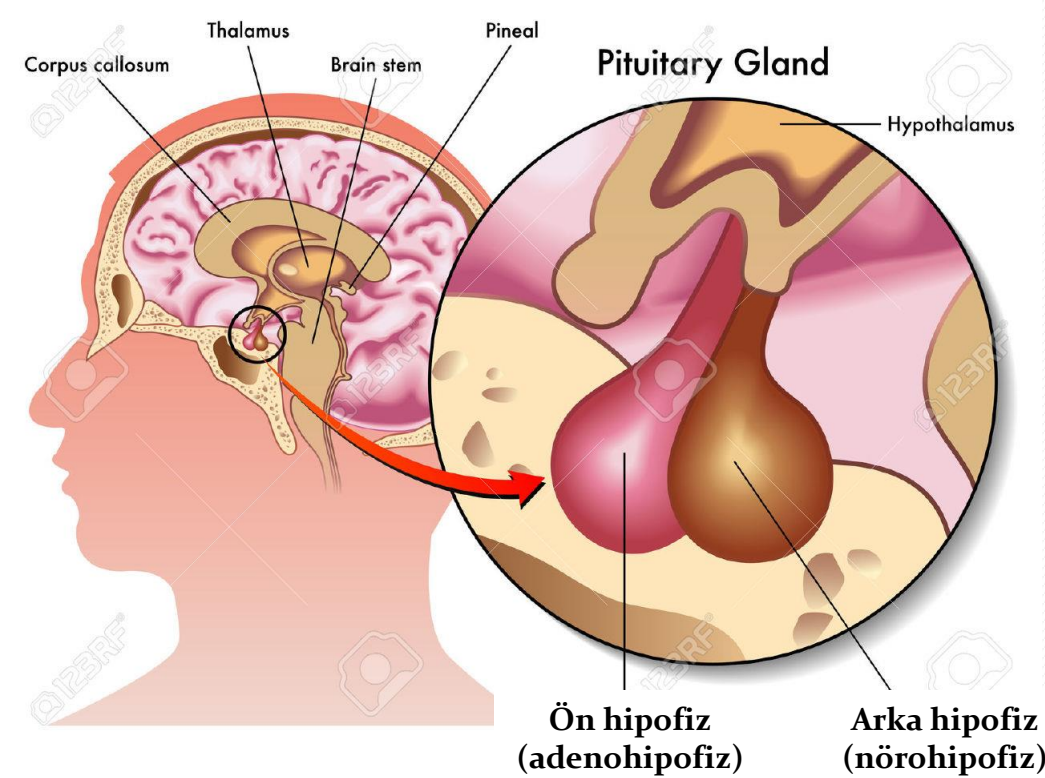
İnce bağırsak

Yağ dokusu

Böbrek

Plasenta

Hipofiz Bezi (Pitüiter) ve Hipotalamus



Öğretim amaçlı / For teaching purposes

Pitüiter bez olarak da isimlendirilen hipofiz bezi, beyin tabanında bulunan kemik yapının içinde bir kovuğa yerleşmiş bir şekilde bulunur ve hipofiz sapı ile hipotalamusa bağlanmıştır. Yaklaşık 1 cm boyunda ve 0.5-1 gram ağırlığında küçük bir bezdir.

Hipofiz salgılarının hipotalamik kontrolü

- **Hipofiz salgılarının neredeyse tamamı hipotalamus tarafından kontrol edilir. Bu kontrol iki şekilde olur:**
 - **Hipotalamustan salgılanan hormonlar ile (özellikle ön hipofiz salgısının kontrolünde, hipotalamusun serbestletici ve baskılayıcı hormonları)**
 - **Sinirsel iletimler ile (özellikle arka hipofiz salgısının kontrolünde)**
- **Hipofiz, hipotalamusun altındaki normal yerinden alınıp vücudun başka bir bölgesine nakledilirse, çeşitli hipofiz hormonlarının (prolaktin dışında) salgılanma hızları ciddi düşüş gösterir.**

Hipofiz salgılarının hipotalamik kontrolü

- Hipotalamus sinir sistemi aracılığı ile çok çeşitli kaynaklardan sinyal alır.
- Örneğin ağrı, heyecan, hoş giden veya gitmeyen kokular gibi bir çok durumda sinyalin bir kısmı da hipotalamusa iletilir ve hatta kandaki elektrolitlerin, su ve hormonların konsantrasyonları hipotalamusun farklı bölümlerini uyarır veya baskılar.
- Bu anlamda hipotalamus, vücudun iç dengesinin (homeostazis) sağlanmasına yönelik bilginin toplanma merkezidir ve bu bilginin büyük bölümü birçok önemli hipofiz hormonunun salgılanmasının kontrolünde kullanılır (serbestleştirme veya baskılama yönünde)

Hipofiz salgılarının hipotalamik kontrolü

- **Hipotalamusun serbestletici ve baskılayıcı hormonları**, özel nöron hücreleri tarafından *median eminens* bölgesine salgılanır.
- Bu anlamda bu nöronların işlevi merkezi sinir sistemindeki pek çok nöron gibi bir nörondan diğerine sinyal iletmek değil, hipotalamusun hormonlarını salgılamaktır. Bu nedenle sonlanmaları diğer pek çok nörondan farklıdır.
- Hipotalamus özelleşmiş nöronları tarafından salgılanan hormonlar hipotalamus-hipofiz portal sistemi tarafından hemen emilir ve doğrudan ön hipofiz bezinin sinüslerine taşınır.

Hipofiz salgılarının hipotalamik kontrolü

- Hipotalamustan salgılanan bu serbestleştirici veya baskılayıcı hormonların salgılanması da kontrol altındadır.
- Median eminense bulunan sinir sonlanmalarının kaynaklandığı nöron gövdeleri hipotalamusun farklı bölgelerinde veya beyin tabanının bazı bölgelerinde yerleşmiştir.
- Bu anlamda hipotalamusun farklı bölgelerine gelen elektriksel uyarıların o bölgede bulunan salgı nöronlarını uyatarak ilgili hormonun salgılandığı düşünülebilir ancak bu salgı nöronlarının yerleşimleri hala çok iyi bir şekilde bilinmemektedir.

Ön Hipofiz Bezi Hormonları

- Ön hipofizden salgılanan hormonların 6 tanesi çok önemlidir en iyi bilinenlerdir (hepsi peptit yapıda):
 - **Büyüme hormonu (somatotropin) (GH)**
 - **Adrenokortikotropin (kortikotropin) (ACTH)**
 - **Tiroid uyarıcı hormon (tirotropin) (TSH)**
 - **Prolaktin (PRL)**
 - **Folikül uyarıcı hormon (FSH)**
 - **Luteinleştirici hormon (LH)**
- } Gonadotropik hormonlar

Ön Hipofiz Bezi Hormonları

- **Büyüme hormonu;** protein yapımını, hücre çoğalmasını ve farklılaşmayı etkileyerek tüm vücutta büyümeyi artırır.
- **Adrenokortikotropin;** glikoz, protein ve yağ metabolizmasını etkileyen bazı adrenal korteks hormonlarının salgılanmasını kontrol eder/uyarır.
- **Tiroid uyarıcı hormon;** tiroid bezi hormonlarının salgılanma hızını kontrol eder/salgılanmasını uyarır, folliküler hücrelerin boyutlarını korur.
- **Prolaktin;** meme bezlerinin gelişimini ve süt üretimini sağlar.
- **Folikül uyarıcı ve luteinleştirici hormonlar;** over ve testislerin gelişmelerinin yanı sıra bu dokuların hormon salgılama ve üreme işlevlerini de kontrol eder.

Ön Hipofiz Bezi Hormonları

- Bu farklı hormonlar, ön hipofiz bezinde bulunan farklı tip endokrin hücreler tarafından salgılanır ve başlıca her hormon için genellikle bir hücre tipi vardır (antikor çalışmaları ile tespit edilmiş).
- Bu kapsamda ön hipofizde en az 5 hücre tipinin bulunduğu bilinmektedir:
 - Somatotroplar: GH salgılar
 - Kortikotroplar: ACTH salgılar
 - Tirotroplar: TSH salgılar
 - Gonadotroplar: LH ve FSH
 - Laktotroplar: PRL

Ön Hipofiz Bezi Hormonları

- Hipotalamusun serbestletici ve baskılayıcı hormonları ön hipofiz salgısını kontrol eder.
- Ön hipofiz hormonlarının çoğu için hipotalamusun serbestletici hormonları düzenlemede ön plandayken, prolaktin için hipotalamusun baskılayıcı hormonları daha önemlidir.
- Hipotalamusun ön hipofiz salgısını kontrol eden iyi bilinen bazı hormonlarının dışında prolaktin salgısını arttıran ve ön hipofiz hormonlarının salgısını azaltması olası hormonları da vardır.

Ön Hipofiz Bezi Hormonları

- Ön hipofiz salgısını kontrol eden başlıca hipotalamus hormonları:
 - Tirotropin serbestletici hormon (TRH): TSH salgılanmasını uyarır.
 - Kortikotropin serbestletici hormon (CRH): ACTH salgılanmasını uyarır
 - Büyüme hormonu serbestletici hormon (GHRH)
 - Büyüme hormonu baskılayıcı hormon (GHIH, somatostatin)
 - Gonadotropin serbestletici hormon (GnRH): Gonadotroplardan FSH ve LH salgılanmasını uyarır
 - Prolaktin baskılayıcı hormon (PIH)

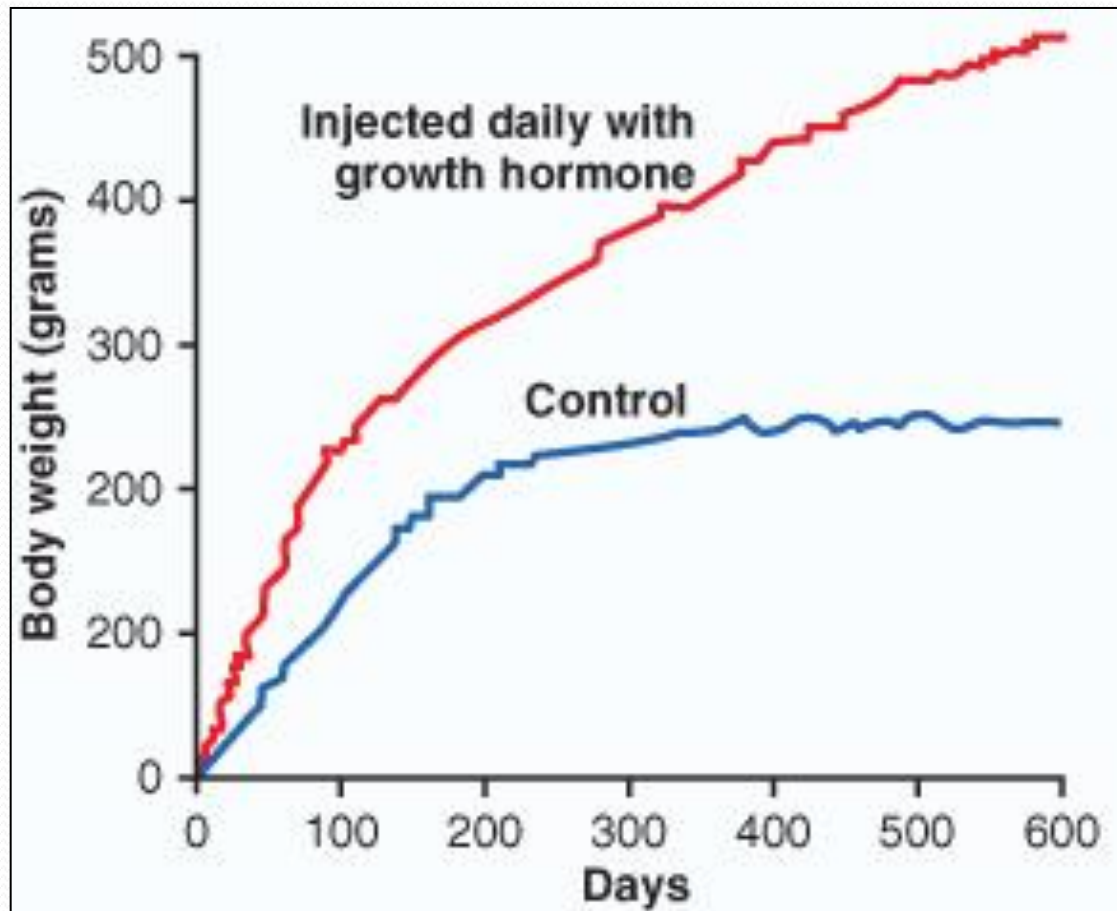
Ön Hipofiz Bezi Hormonları

- Büyüme hormonu dışındaki diğer tüm ön hipofiz hormonları başlıca etkilerini tiroid bezi, adrenal korteks, overler, testisler ve meme bezlerini kapsayan hedef dokuları uyararak gösterirler.
- Ancak büyüme hormonu tek bir hedef bez üzerine değil, neredeyse tüm vücut dokuları üzerinde etkilidir.
- Bu nedenle büyüme hormonunun fizyolojik işlevlerinden daha detaylı bahsedilecektir.

Büyüme hormonunun fizyolojik işlevleri

- Somatotropik hormon veya somatotropin olarak da isimlendirilen büyüme hormonu 191 amino asit uzunluğunda yaklaşık 22 kDa ağırlığında tek zincirli küçük bir protein molekülüdür.
- Vücutta büyüme yeteneğine sahip hemen hemen tüm dokularda büyümeyi uyarır.
- Hücre boyutlarını ve mitozu arttırır.
- Daha fazla sayıda hücre gelişmesini ve dokulara ait öncül hücre tiplerinin farklılaşmalarını sağlar.
- Deney hayvanları üzerinde yapılan kontrollü deneyler büyüme hormonunun etkilerini ortaya koymuştur.

Büyüme hormonunun fizyolojik işlevleri



Büyüme hormonunun fizyolojik işlevleri

- Büyüme hormonunun çok sayıda özgül metabolik etkileri de vardır.
- Somatik hücrelerinin çoğunda protein sentez hızını ve depolanmasını arttırır,
- Yağ dokusundan artmış yağ asidi serbestleşmesini, kanda serbest yağ asitlerinin artmasını ve yağ asitlerinin enerji için kullanılmasında artışı sağlar.
- Vücutta glikoz kullanım hızında azalmaya neden olur.
- Özetle büyüme hormonu vücutta protein miktarını arttırır, yağ depolarının kullanılmasını ve karbonhidratların korunmasını sağlar.

Büyüme hormonunun fizyolojik işlevleri

- Büyüme hormonunun neden olduğu protein artışıyla ilgili bazı olası mekanizmalar bulunmuştur
- Amino asitlerin çoğunun doğrudan hücre dışından hücre içine taşınmasını arttırır.
- mRNA translasyonunu arttırır (hücre içi amino asit konsantrasyonunun artmadığı bazı durumlarda dahi bu etki görülmüştür)
- Daha uzun süreçte (24-48 sa) transkripsiyonu arttırır, önemli bir işlevdir.
- Protein ve amino asit yıkımını azaltır (bir nevi «protein koruyucu»). Bunun olası bir nedeni yağ asidi serbestleşmesi ve bunların enerji için kullanılmasıdır.

Büyüme hormonunun fizyolojik işlevleri

- Büyüme hormonu yağ dokusundan yağ asitlerinin serbestleşmesini ve bunun sonucunda vücut sıvılarında yağ asidi miktarının artmasını sağlar. Ayrıca vücut dokularında yağ asitlerinin asetil koenzim A'ya dönüşümünü ve bunun da enerji olarak kullanımını artırır.
- Bu durumda büyüme hormonunun etkisiyle yağlar, protein ve karbohidratlara göre öncelikli enerji kaynağı olarak kullanılır.
- Bu etki, proteinler üzerindeki anabolik ve koruyucu etkisiyle birlikte yağsız vücut kütlelerinde artışa neden olur.

Büyüme hormonunun fizyolojik işlevleri

- Büyüme hormonu miktarı vücutta normalden çok fazla olursa yağ serbestleşmesi büyük miktarda gerçekleşir, karaciğerde çok miktarda asetoasetik asit yapılır ve vücut sıvılarına geçerek *ketozise* neden olur.
- Yağ dokusundan aşırı miktarda yağ serbestleşmesi sıklıkla karaciğer yağlanmasına da neden olur.

Büyüme hormonunun fizyolojik işlevleri

- Büyüme hormonunun karbonhidrat metabolizmasını etkileyen işlevlerinden bazıları;
- İskelet kası ve yağ gibi dokularda glikoz alımını azaltır,
- Karaciğerde glikoz yapımını arttırır,
- İnsülin salgısını arttırır.
- Bu etkiler insülin hormonu ile ilişkili olarak daha detaylı bir şekilde ele alınacaktır.
- Büyüme hormonunun fizyolojik etkisiyle ilgili bir diğer önemli nokta da büyüme arttırıcı etkisi için insülin ve karbonhidrat varlığına gereksinim duymasıdır.

Büyüme hormonunun fizyolojik işlevleri

- Büyüme hormonunun hemen hemen tüm vücut dokularında protein yapımı, depolanması ve büyümede artışa neden olmasının yanında vücuttaki belki de en belirgin etkisi, kondrosit ve osteojenik hücrelere etki ederek kıkırdak ve kemik büyümesini uyarmasıdır.
- Büyüme hormonu, etkilerinin çoğunu **somatomedinler** olarak adlandırılan küçük proteinler aracılığıyla gerçekleştirilir (bu proteinlerin sentezini uyarır).
- Bu proteinlerin etkileri, insülinin büyüme üzerindeki etkilerine benzediğinden **insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)** olarak da adlandırılır.

Büyüme hormonunun fizyolojik işlevleri

- Büyüme hormonunun adolesandan sonra yaş ile azalır ve çok yaşlılarda adolesan döneminin yaklaşık % 25'ine düşer. Büyüme hormonu salgısı:
 - 1-Açlık (özellikle şiddetli protein eksikliği)
 - 2-Hipoglisemi veya kan yağ asidi konsantrasyonunda azalma
 - 3-Egzersiz
 - 4-Heyecan
 - 5-Travma
 - 6-Derin uyku (ilk 2 saat) ile artar.

GH Hiposekresyon

- Çocukluk döneminde vücut ölçüleri *dengeli cücelik (dwarfizm)* görülür, zeka problemi yoktur ve yerine koyma tedavisi yapılabilir. Bazılarında erişkin cinsel işlevler düzgün olmaz.
- Erişkinde kas kitlesi ve gücü, yağsız vücut kitlesi, kardiyak fonk., kemik dansitesinde düşüş ↓

GH Hiposekresyon

➤ Bazen sorun

somatomedinlerdedir.

Plazmadaki GH normal, plazma IGF bağlayıcı proteinleri orta derecede azalmıştır, IGF-1 ergenlikte de yükselmez *“Afrika pigmeleri”*



GH Hipersekresyon



Gigantizm

- Büyüme çağında epifiz kapanmadan önce GH salınımını artması
- Uzun boy
- Zeka geriliği
- Hiperglisemi

Akromegali

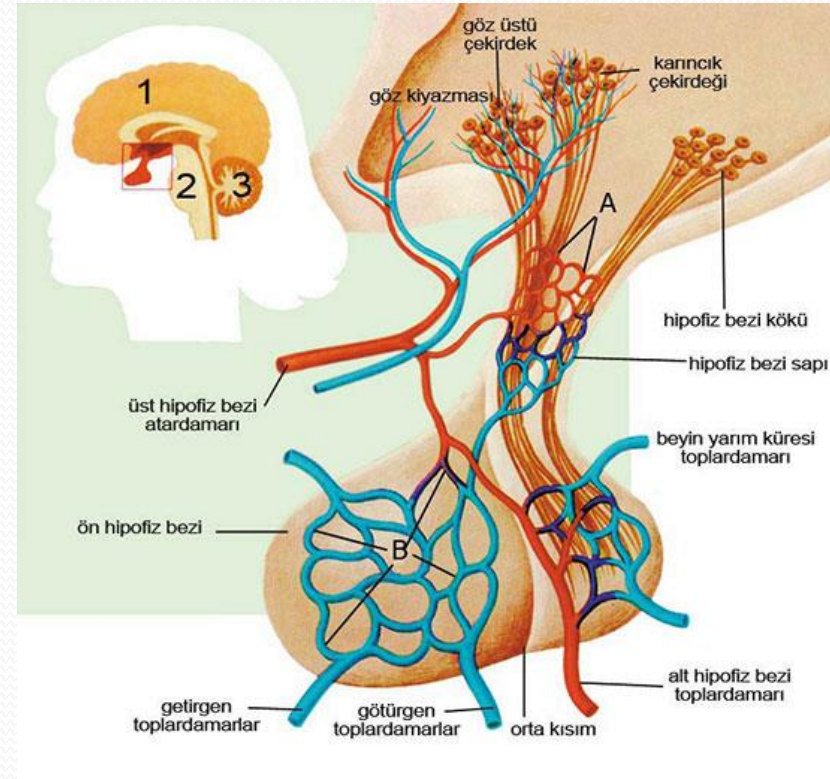
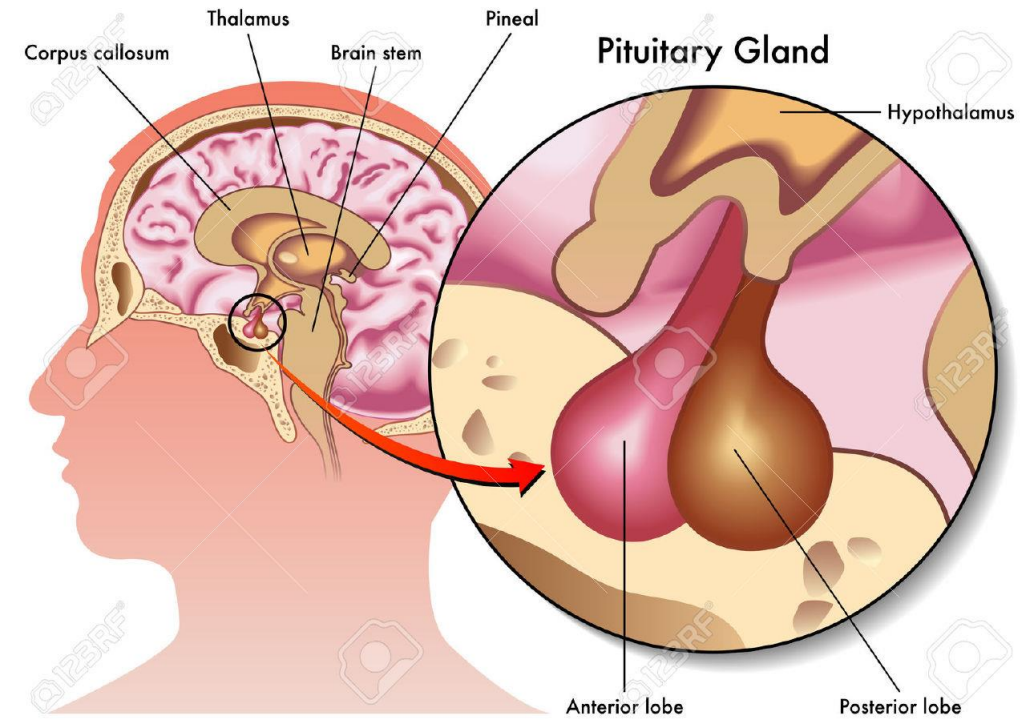


Şekil 22-7. Akromegalide tipik bulgular.

- Yetişkinde
- Kemikler kalınlaşır
 - Burun, alt çene, kranium
 - Parmaklar, eller
- Kifoza, boy uzamaz
- Yumuşak dokular büyümeye devam eder
 - KC, böbrek, dil vs
- Erken ölüm olabilir

Arka Hipofiz Bezi Hormonları

- Nörohipofiz olarak da isimlendirilen arka hipofiz bezi glial hücrelere benzeyen *pituisit* adı verilen hücrelerden oluşmuştur.
- Arka hipofiz pituisit hücreleri hormon salgılamaz, hipotalamustan köken alan sinir hücrelerinin sonlanmaları için destek görevi yaparlar.
- Arka hipofiz hormonlarını salgılayan özelleşmiş büyük nöron hücrelerinin gövdeleri hipofiz bezinde yerleşim göstermezler. Bu nöronlar hipotalamusun belirli bölgelerinde yerleşmiştir ve salgılanan hormonlar hipotalamustan arka hipofize uzanan (hipofiz sapı üzerinden) nöronların sinir liflerinin akzoplazmasında taşınırlar (proteinler aracılığı ile).



Arka Hipofiz Bezi Hormonları

- Arka hipofize ulaşan sinir sonlanmaları kılcal damarlar üzerinde yerleşmiştir ve salgı granülleri içerirler.
- Eğer hipotalamus sağlam bırakılarak hipofiz sapı hipofiz bezi üzerinden kesilirse birkaç günlük geçici bir düşüşten sonra arka hipofiz hormonları normal olarak salgılanmaya devam eder.
- Bu durumda hormonlar arka hipofizdeki sinir sonlanmalarından değil, sinir liflerinin hipotalamustaki kesik uçlarından salgılanır. Çünkü hormonlar hipotalamustaki nöron gövdelerinde salgılanır ve «**nörofizin**» adı verilen taşıyıcı proteinler ile birlikte arka hipofizdeki sinir sonlanmalarına taşınır. Hipofiz sapının kesildiği durumda hormonların hipofize ulaşmaları için birkaç gün gerekir.

Arka Hipofiz Bezi Hormonları

- Sinir uyarıları hipotalamustaki nöron gövdelerinden lifler boyunca aşağı doğru iletildiklerinde hormonlar sinir sonlanmalarındaki salgı granüllerinden ekzositoz ile salınır ve emilerek komşu kılcal damarların içine geçer.
- Nörofizin ve hormon birlikte salgılanır ancak çok gevşek olarak bağlanmış oldukları için dolaşıma geçince hemen ayrılırlar.

Arka Hipofiz Bezi Hormonları

- Arka hipofizden salgılanan iki önemli hormon:
 - Antidiüretik hormon (ADH) (vazopresin)
 - Oksitosin
- Bunların ikisi de peptit yapıdadır.
- Cys-Tyr-**Phe**-Gln-Asn-Cys-Pro-**Arg**-Gly-NH₂ (ADH)
- Cys-Tyr- **Ile** -Gln-Asn-Cys-Pro-**Leu**-Gly-NH₂ (Oksitosin)

Arka Hipofiz Bezi Hormonları: Antidiüretik hormon

- 9 amino asit uzunluğunda bir peptittir.
- Antidiüretik hormon (ADH), idrarla su atılma hızını kontrol ederek vücut sıvılarındaki su konsantrasyonunun düzenlenmesine yardım eder.
- 2 ng kadar çok küçük miktarda ADH bile böbreklerden su atılmasının azalmasına (antidiürez) neden olabilir.

Arka Hipofiz Bezi Hormonları: Antidiüretik hormon

- ADH yokluğunda böbrekte toplayıcı tübüller ve kanallar suya neredeyse tamamen geçirimsiz olurlar ve bu da suyun geri emilimini önemli derecede engelleyerek idrarla çok miktarda su kaybedilmesine ve ayrıca idrarın ileri derecede seyrelmesine neden olur.
- ADH varlığında ise toplayıcı kanal ve tübüllerin suya geçirgenlikleri çok artar ve bu artış tübül sıvısı kanallardan geçerken suyun büyük bir kısmının geri emilmesine, buna bağlı olarak da suyun vücutta tutulmasına ve çok yoğun bir idrar oluşmasına neden olur.

Arka Hipofiz Bezi Hormonları: Antidiüretik hormon

- Hücre dışı sıvının ozmolaritesinin artması (yoğunlaşması) ADH salgılanmasını uyarır.
- Tam tersi durumda ise ADH salgısı azalır.
- Çok düşük konsantrasyonlarda ADH böbreklerde su tutulmasına neden olurken daha yüksek miktardaki ADH'nın tüm vücutta arteriollerini daraltıcı, dolayısıyla arter basıncını arttırıcı etkisi vardır. Bu nedenle ADH'nın diğer adı vazopresindir.
- Azalmış kan hacmi, ADH salgılanmasını güçlü bir şekilde arttırır.

Arka Hipofiz Bezi Hormonları: Oksitosin

- Oksitosin, gebeliğin sonunda bebeğin doğumuna ve bebeğin emmesi sırasında sütün meme bezlerinden meme kanallarına geçmesine ve bebek tarafından emilmesine yardım eder.
- Oksitosin, bebeğin doğumuna uterusun kasılmasını sağlayarak yardımcı olur. Bu bulguyu destekleyen veriler:
 - Hipofiz bezi çıkarılan hayvanlarda doğum süresi uzamıştır.
 - Plazma oksitosin düzeyi doğum sırasında özellikle son aşamada artar.
 - Gebe hayvanlarda serviksin uyarılması oksitosin salgısını arttıran sinirsel sinyaller oluşturur.

Arka Hipofiz Bezi Hormonları: Oksitosin

- Oksitosin ayrıca emzirme sırasında sütün alveollerden süt kanallarına geçmesini ve böylece bebeğin emerek sütü alabilmesini sağlar.
- Bu durum emmenin oluşturduğu uyarının hipotalamusa iletilmesi ve oksitosin salgısının uyarılması ile olur.
- Emmenin başlamasından sonra 1 dakikadan daha az bir süre içinde süt akmaya başlar.

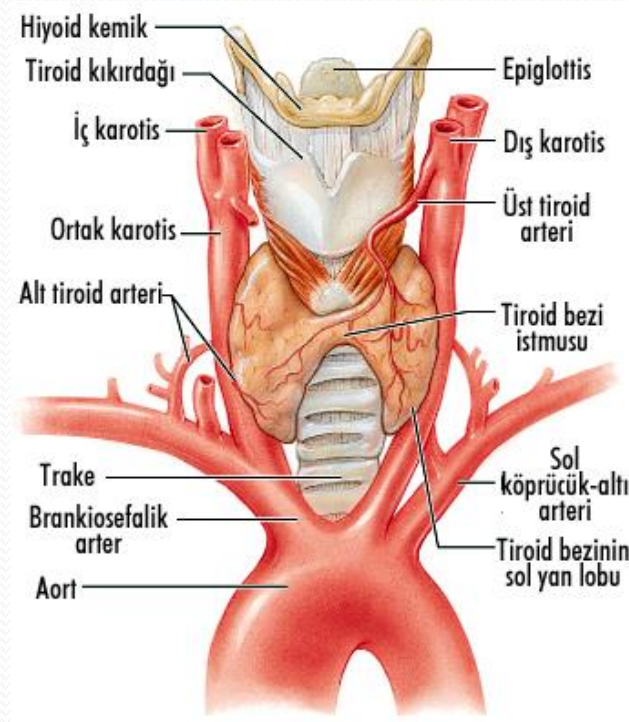
ENDOKRİNOLOJİ

TİROİD BEZİ HORMONLARI

Dr. Naşit İĞCİ

Tiroid Bezi Hormonları

- Tiroid bezi, larinksin hemen altında ve trakenin önünde iki taraflı olarak yer alır ve erişkinlerde 15-20 gram ağırlığındadır. Bu anlamda vücuttaki en büyük endokrin bezlerden biridir.



Tiroid Bezi Hormonları

- Tiroid bezinden salgılanan **tiroksin (T₄)** ve **triiodotironin (T₃)** hormonlarının vücutta çok önemli metabolik işlevleri vardır.
- Örneğin vücutta metabolizma hızının normal seviyede tutulmasında tiroid hormonları önemli rol oynar.
- Tiroid salgısı temel olarak ön hipofizden salgılanan tiroid uyarıcı hormon (TSH) tarafından kontrol edilir.
- Tiroid bezi ayrıca kalsiyum metabolizmasında önemli rolü olan **kalsitonin** hormonunu da salgılar.

Tiroid
follikülü

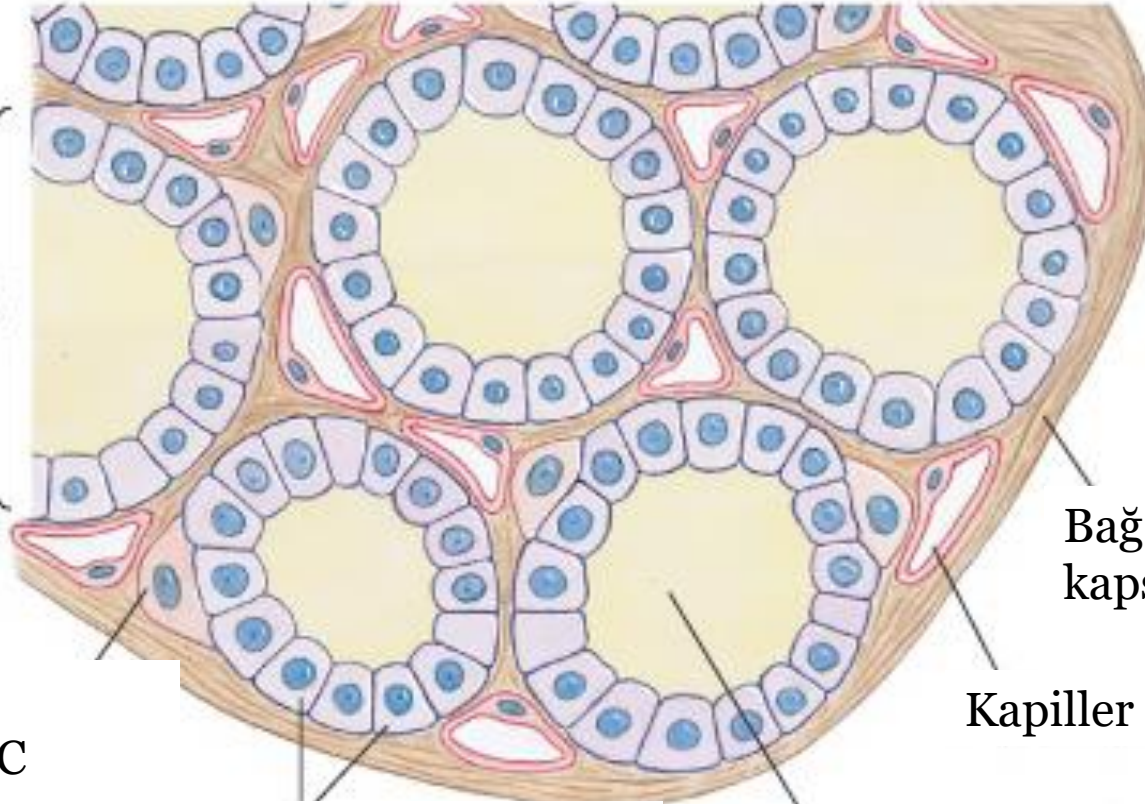
Kalsitonin
salgılayan C
hc.leri

Tiroid hormonu
salgılayan follikül
hc.leri

Bağ doku
kapsülü

Kapiller

Glikoprotein
(**tiroglobülin**)
içeren kolloid



Tiroid Bezi Hormonları

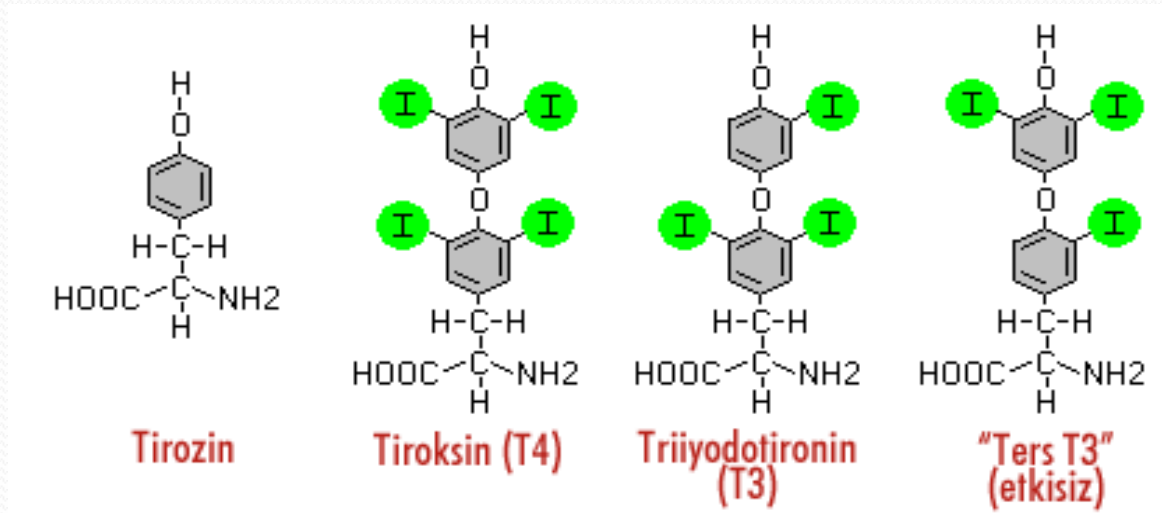
- Tiroid bezi tarafından salgılanan metabolik olarak aktif hormonların yaklaşık %93'ü tiroksin ve %7'si triiyodotironin dir. Ancak tiroksinin neredeyse tamamı dokularda triiyodotironine dönüştürülür.
- Bu iki hormonun işlevleri benzerdir ancak etkilerinin hızı ve şiddeti farklıdır.
- Triiyodotironin, tiroksinin yaklaşık 4 katı etki gücündedir ancak kanda tiroksinden çok daha az miktarlarda bulunur ve kanda kalış süresi daha kısadır.

Tiroid Bezi Hormonları

- Tiroksin hormonunun biyokimyasal sentezi için iyot gereklidir.
- Tiroksinin normal oluşumu için iyodür şeklinde haftada yaklaşık 1 mg iyot alınması gerekir.
- Bu nedenle bazı sofr tuzları NaCl'nin 100.000'de 1'i oranın sodyum iyodür katılır.
- Tiroid hormonlarının sentezinde tiroglobülin glikoproteininde bulunan tirozin amino asitleri iyotla birleşir. Salgılanma esnasında hormonlar glikoprotein molekülünden ayrılır ve kana geçer.
- Kanda proteinlere bağlanarak taşınır.

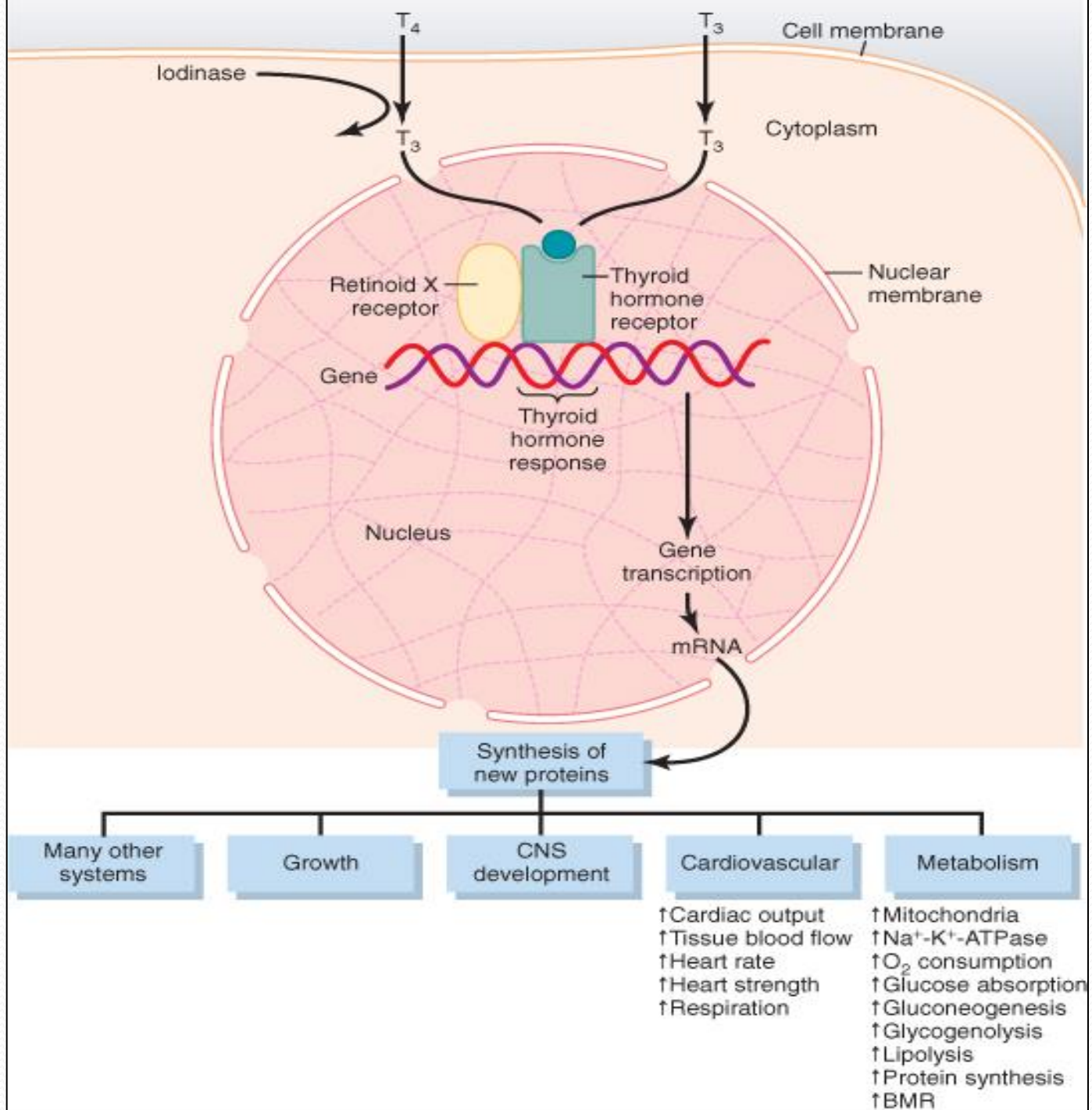
Tiroid Bezi Hormonları

- Tiroglobülindeki iyotlanmış tirozinin yaklaşık $\frac{3}{4}$ 'ü tiroid hormonu haline gelmez; **monoiyodotirozin** ve **diiyodotirozin** şeklinde kalır. Bunlar da tiroglobülinden ayrılır ancak kana salgılanmazlar. **Deiyodinaz enzimiyle** iyotları ayrılır ve tekrar kullanılır. Bu enzimin yokluğunda birçok kişide iyot yetersizliği gelişir.



Tiroid Bezi Hormonları

- Tiroid hormonunun genel etkisi çok sayıda genin çekirdekteki transkripsiyonunu sağlamaktır (çekirdek reseptörlerine bağlanarak).
- Bu nedenle, vücudun hemen hemen tüm hücrelerinde, enzimler, yapısal proteinler, taşıyıcı proteinler ve diğer maddelerde büyük miktarlarda artış olur.
- Bu aktivitenin net etkisi, vücudun her bölgesinde işlevsel aktivitedeki genel artıştır.
- Tiroid hormonlarının gene bağlı olmayan etkileri de vardır.
- Bunlara örnek olarak iyon kanalları ve oksidatif fosforilasyonun düzenlenmesi ve ikinci haberci sistemlerinin aktivasyonu verilebilir.



Tiroid Bezi Hormonlarının Vücuttaki Etkileri

- Tüm vücutta metabolik aktivite artar.
 - Mitokondri sayısı, büyüklüğü, toplam yüzey alanı, aktivitesinde artış
 - Hücre zarında iyonların aktif taşınımında artış
 - **Bazal Metabolizma Hızı artar.**
- Beden ağırlığında azalmaya neden olabilir.
- Vücut ısısı ve ısı kaybı artar.

Tiroid Bezi Hormonlarının Vücuttaki Etkileri

- Protein sentez hızı ve eş zamanlı protein katabolizma hızı artar.
- Büyüme hızı artar.
- **Büyüme hormonu ve somatomedinlerle sinerjistik etki** gösterir.
- Enzim aktivitelerini artırdığı için vitaminlere olan ihtiyacı artırır.

Tiroid Bezi Hormonlarının Vücuttaki Etkileri

- **Karbonhidrat metabolizmasını her yönüyle uyarır.**
 - Hücrelerin glukoz alımında artma
 - Glikolizde artma
 - Glikoneogeneze artma
 - Glukozun emiliminde artma
 - İnsülin salgısında artma

Tiroid Bezi Hormonlarının Vücuttaki Etkileri

- **Yağ metabolizmasını artırır.**
 - Lipolizi uyarır
 - Hücrelerde SYA oksidasyonu artar
 - Plazma SYA konsantrasyonunu artırır
 - Plazmada Kolesterol, Fosfolipid, Triglisericid miktarı azalır

Tiroid Bezi Hormonlarının Vücuttaki Etkileri

- ***Kardiyovasküler sistemde:***

- Kan akımı ve kalp debisinde artış
- Deri kan akım hızında artış
- Kalp hızında artış
- Kalbin atım gücünde artış!!!
- Sistolik basınçta artış, diyastolik basınçta azalma → **nabız basıncında artış**

Tiroid Bezi Hormonlarının Vücuttaki Etkileri

- ***Solunum sisteminde:***

- Solunumun derinliğinde ve hızında artış

- ***Sindirim sisteminde:***

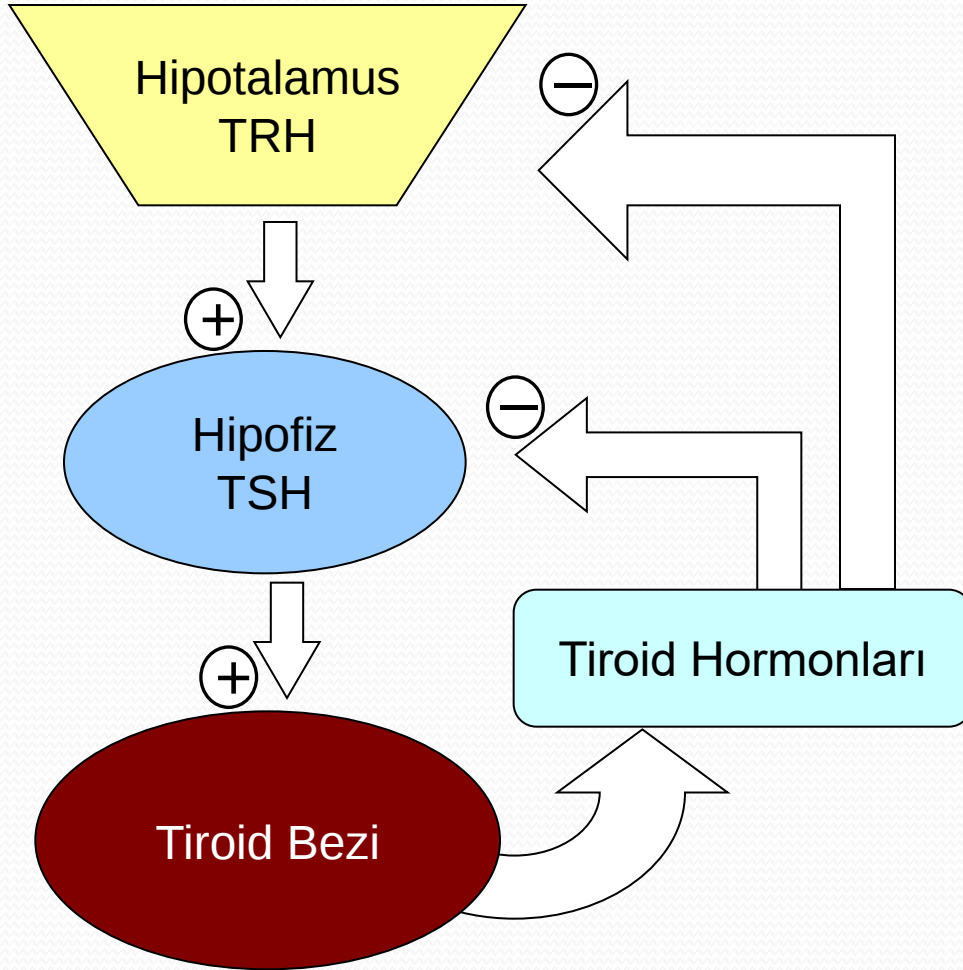
- Sindirim salgılarının salgılanma hızında artış
- kilo kaybı olur

Tiroid Bezi Hormonlarının Vücuttaki Etkileri

- ***İskelet sisteminde:***
 - Yüksek frekanslı kas tremorları
- ***Santral sinir sisteminde:***
 - Merkezi sinir sisteminde uyarıcı
 - Sinirlilik, anksiyete, vs.. psikonörotik eğilimler
 - Yorgunluğa rağmen uykusuzluk (sinaptik uyarılmada artış)

Tiroid Bezi Hormonlarının Vücuttaki Etkileri

- *Endokrin sistemde:*
 - Bez aktivitelerinde artış
 - Dokuların hormon ihtiyacında artış
- **Fetal dönemde ve doğumdan sonraki** birkaç yılda beynin büyüme ve gelişmesini sağlar.



- Tiroid hormonlarının kan düzeylerinin TRH ve TSH üzerine negatif feedback etkisi vardır.
- **Soğukta** hipotalamustaki termoregülatör merkez uyarımı TRH salınımını artırır.

Tiroid Hormon Hastalıkları: Hipertiroidizm

- **Hipertiroidizm**, tiroid hormonlarının normalden çok daha fazla salgılandığı durumu ifade eder.
- Hipertiroidizmlili hastaların çoğunda tiroid bezi normalin iki üç katına kadar büyür.
- Hipertiroidizmin en yaygın formu olan Graves' hastalığında tiroid bezindeki TSH reseptörlerine karşı vücutta antikor oluşur (tiroid uyarıcı immünoglobülinler, TSI), yani otoimmün bir hastalıktır. Buradaki mekanizma önemli!
- Bazı durumlarda da hipertiroidizm bölgesel bir adenom (tümör) nedeniyle oluşur.

Tiroid Hormon Hastalıkları: Hipertiroidizm

- Daha önce bahsedilen tiroid hormonlarının vücuttaki fizyolojik etkileri göz önünde bulundurulursa, hipertiroidizm belirtilerinin neler olabileceği tahmin edilebilir:
 - Uyarılabilirliğin çok artması
 - Sıcaklığa tahammülsüzlük
 - Terlemenin artması
 - Kilo kaybı
 - Kas zayıflığı
 - Sinirlilik ve diğer psikolojik bozukluklar
 - Aşırı yorgunluk fakat uyuyamama
 - Ellerde yüksek frekanslı titreme

Tiroid Hormon Hastalıkları: Hipotiroidizm

- **Hipotiroidizm**, tiroid hormonlarının normalden daha az salgılandığı durumu ifade eder.
- Hipotiroidizmde de otoimmün mekanizmalar rol alabilir (Hashimoto hastalığı). Ancak bu immünite hipertiroidizmdeki gibi uyarıcı değil tahrip edicidir, tiroid bezinde inflamasyona neden olur.

Tiroid Hormon Hastalıkları: Hipotiroidizm

- «Guatr» tiroid bezinin çok büyümesi durumu için kullanılan bir terimdir.
- Hipotiroidizm, besinsel iyot eksikliğine bağlı guatr sonucunda da gelişebilir. Bu duruma neden olan mekanizma önemli!
- Bunların dışında bazı kişilerde tiroid hormonlarının oluşumu için gereken enzim sistemlerindeki bozukluklar nedeniyle de hipotiroidizm görülebilir.

Tiroid Hormon Hastalıkları: Hipotiroidizm

- Hipotiroidizm olan bir kişide,
 - Yorgunluk ve uyku hali
 - İleri derecede kas güçsüzlüğü
 - Kalp atım hızının yavaşlaması
 - Kalp debisinin azalması
 - Kan hacminin azalması
 - Bazı durumlarda kilo artışı
 - Zihinsel yavaşlık
 - Derinin pullanması
 - Miksödem
- görülür.

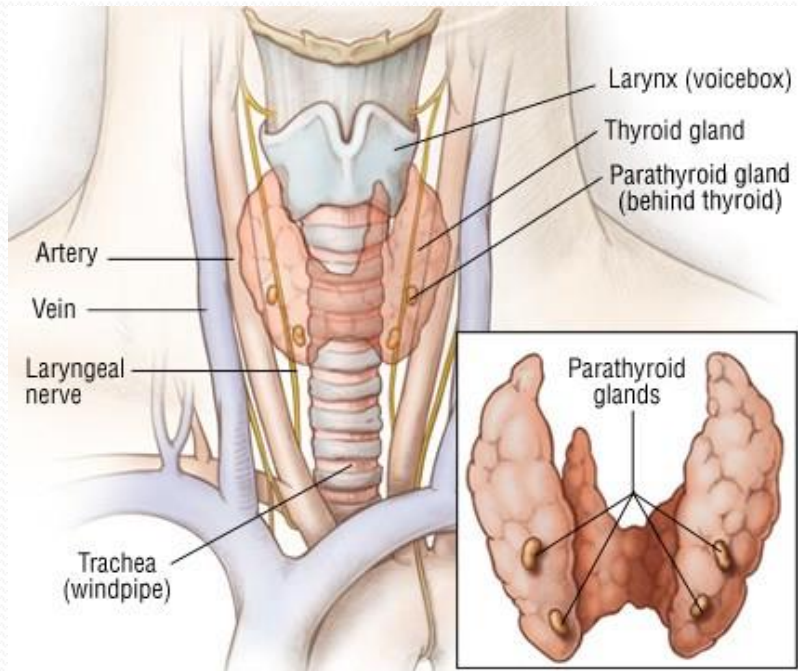
ENDOKRİNOLOJİ

PARATİROİD HORMON

Dr. Naşit İĞCİ

Paratiroid Hormon

- Paratiroid hormon (PTH), plazma kalsiyumundaki düşüğe cevap olarak paratiroid bezlerinden salgılanır.



Paratiroid Hormon

- Olgun hormon 84 amino asit uzunluğunda yaklaşık 10 kDa bir peptittir. Dolaşımında N-terminal ucundaki 34 amino asit ayrılır ve aktiviteden bu kısım sorumludur.
- Temel akut etkisi böbreklerde kalsiyum geri emilimini ve kemik hücrelerinden ekstraselüler sıvıya kalsiyum geçişini arttırmaktır. Yani PTH kalsiyum homeostazı için önemli bir hormondur.
- PTH ayrıca besinle alınan kalsiyumun emiliminde artış sağlayan aktif vitamin D'nin sentezinden sorumlu olan enzimin kontrolünü de sağlar.

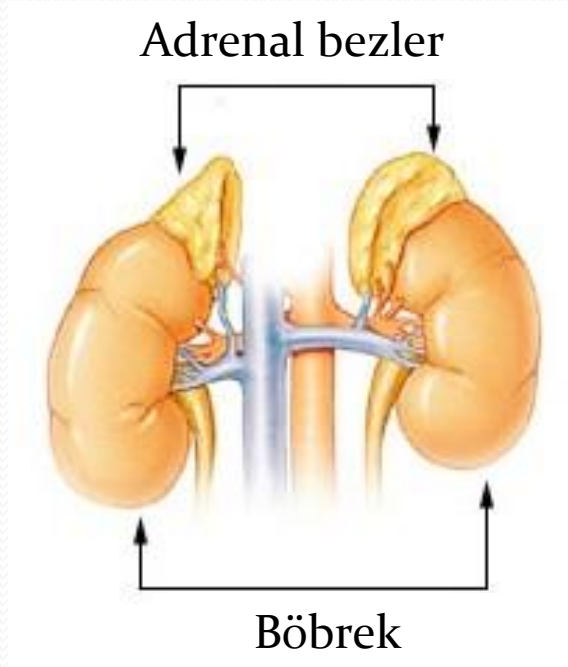
ENDOKRİNOLOJİ

ADRENAL BEZ HORMONLARI

Dr. Naşit İĞCİ

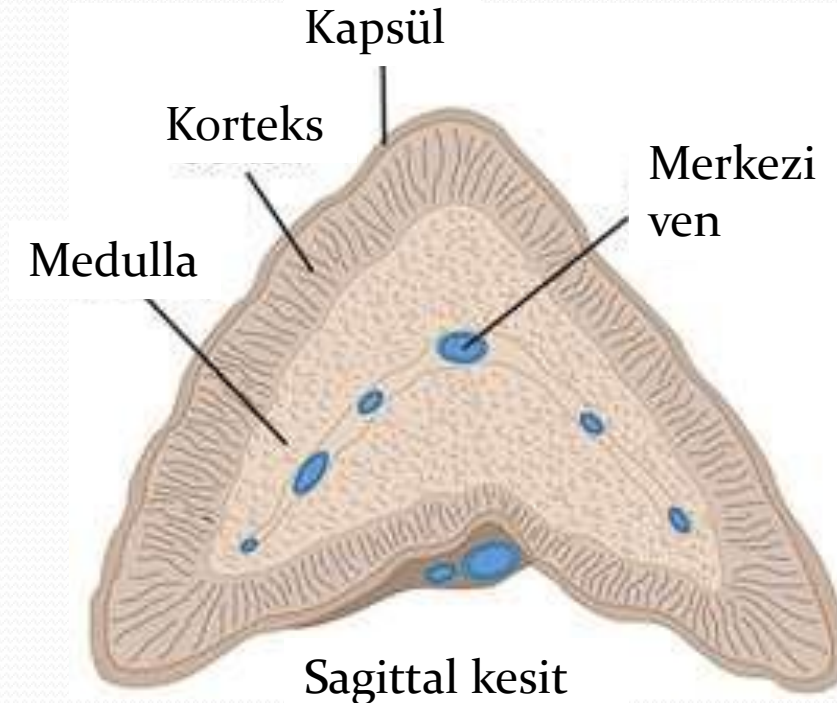
Böbreküstü Bezleri (Adrenal Bezler)

- Her biri yaklaşık 4 g ağırlığında olan böbreküstü bezleri (adrenal bezler) her iki böbreğin üstünde yerleşmiştir.



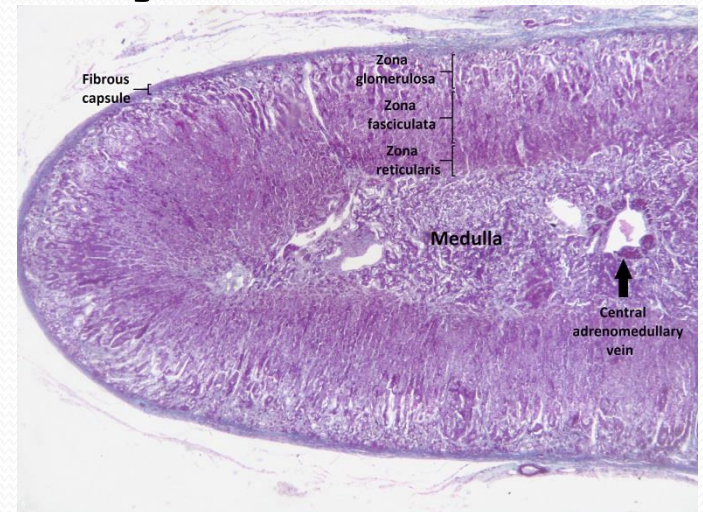
Böbreküstü Bezleri (Adrenal Bezler)

- Böbreküstü bezi iki farklı kısımdan oluşur: **adrenal medulla ve adrenal korteks.**



Böbreküstü Bezleri (Adrenal Bezler)

- Adrenal korteks histolojik olarak 3 farklı bölgeden oluşur ve her bölgenin temel olarak salgıladığı hormonlar vardır. Bu farklılaşma, örneğin hipofiz bezinde olduğu gibi salgının kontrolünde doku bölgesi seviyesinde özgülük sağlar.



Adrenal Medulla Hormonları

- Medulla, sempatik sinir sistemi ile ilişkilidir ve sempatik uyarıya yanıt olarak **epinefrin (adrenalin)** ve **norepinefrin (noradrenalin)** hormonlarını salgılar.
- Bu hormonlar tüm vücutta sempatik sinirlerin doğrudan uyarılmasında saniyeler içinde ortaya çıkan etkilere neden olur.
- Bunlar aynı zamanda nörotransmitter olarak sempatik sinir hücreleri tarafından da salgılanır.

Adrenal Korteks Hormonları

- Adrenal korteksten steroid hormonlar salgılanır (**kortikosteroidler** olarak adlandırılır).
- Bu hormonların hepsinin öncülü kolesteroldür ve benzer kimyasal formüle sahiptir. Bununla birlikte, molekül yapılarındaki küçük farklılıklar farklı işlevleri yerine getirmelerini sağlar.

Adrenal Korteks Hormonları

- Kortikosteroidler 3 sınıfa ayrılmaktadır:
 - **Mineralokortikoidler:** Elektrolit ve sıvı homeostazını kontrol ederler (ör: **aldosteron**). Salgıları anjiyotensin II ve potasyum tarafından kontrol edilir.
 - **Glukokortikoidler:** Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında etkilidirler (ör: **kortizol**). Salgıları ACTH tarafından kontrol edilir.
 - **Androjenler:** az miktarda salgılanırlar ve erkek eşey karakterlerinin gelişiminde etkilidir. Salgıları temel olarak ACTH tarafından kontrol edilir.
 - Ayrıca adrenal korteksten az miktarda östrojenler de salgılanır.

Adrenal Korteks Hormonları: Aldosteron

- **Aldosteron**, adrenal korteksten salgılanan başlıca mineralokortikoiddir, adrenokortikal salgılardaki mineralokortikoid aktivitenin hemen hemen %90'ını sağlar.
- Böbreküstü bezi korteks salgısının toplam kaybı, yoğun tuz tedavisi veya mineralokortikoid enjeksiyonu yapılmazsa genellikle 3 gün ile 2 hafta içerisinde ölüme neden olur.

Adrenal Korteks Hormonları: Aldosteron

- Mineralokortikoidlerin yokluğunda hücre dışı sıvıda potasyum konsantrasyonu belirgin derecede artarken sodyum ve klorür vücuttan kaybedilir, toplam hücre dışı sıvı hacmi ve kan hacmi oldukça azalır.
- Kısa sürede kalp debisi azalır, ölümle sonuçlanan şok benzeri bir durum gelişir.
- Bu olayların tümü aldosteron veya diğer bazı mineralokortikoidlerin verilmesiyle önlenabilir. Bu nedenle mineralokortikoidler, adrenal korteks hormonlarının akut «hayat kurtarıcı» bölümünü oluştururlar.

Adrenal Korteks Hormonları: Aldosteron

- Böbrek tübüllerindeki sodyum pompasını etkileyerek sodyum-potasyum seviyelerini düzenler.
- Ayrıca renin-anjiyotensin sistemi aracılığıyla kan basıncını da düzenler.
- **Böbrekte sodyum geriemiimini arttırırken, potasyum kaybını teşvik eden aldosteron** toplam vücut sodyumunu yükselterek birkaç saat içinde kan basıncını da arttırmaktadır. Böylece aldosteron, hücre dışı sıvıda sodyumun korunmasına neden olurken potasyumun idrarla atılmasını arttırır.

Adrenal Korteks Hormonları: Aldosteron

- Aldosteron böbreklerden sodyumun atılma hızını azaltmada güçlü bir etkiye sahip olmasına rağmen hücre dışı sıvının sodyum konsantrasyonunda az bir artışa neden olur. Bunun nedeni, sodyumun tübüllerden geri emilimi sırasında eş zamanlı olarak suyun da osmotik olarak geri emilmesidir. Ayrıca hücre dışı sodyum konsantrasyonlarındaki küçük artışlar susamayı uyarır ve su alımını artırır.

Adrenal Korteks Hormonları: Aldosteron

- Salgılanması temel olarak anjiyotensin II ve potasyum tarafından kontrol edilir.
- Dolaşımdaki aldosteronun yaklaşık %60'ı plazma proteinlerine bağlı bir şekilde taşınır, %40'ı serbest şekildedir.
- Aldosteron, hücreiçinde sitoplazmik reseptörüne bağlanır ve oluşan kompleks ilgili genlerin aktivasyonunu sağlayarak transkripsiyonu sağlar.

Adrenal Korteks Hormonları: Aldosteron

- Genom üzerindeki etkileri nedeniyle fizyolojik değişimlerin ortaya çıkması için birkaç saat gereklidir (transkripsiyon, translasyon, hücresel aktivite).
- Ancak son çalışmalar aldosteron dahil birçok steroidin saniyeler veya dakikalar içinde ortaya çıkan etkileri olduğunu da göstermiştir, bu nedenle bu etkilerin genom-dışı olduğu düşünülmüştür (ör: cAMP oluşumunun artması).

Adrenal Korteks Hormonları: Aldosteron

- Yüksek miktarda aldosteron potasyumun idrarla aşırı kaybına ve ayrıca potasyumun hücre dışı sıvıdan hücrelere taşınmasına neden olur. Böylece normal plazma potasyum konsantrasyonunda düşüş görülür. Bu duruma **hipokalemi** denir. Sıklıkla ağır kas zayıflığı gelişir.
- Tersisi durumda ise potasyum konsantrasyonu arttığında kalp kasılması zayıflar ve aritmi gelişir.

Adrenal Korteks Hormonları: Kortizol

- **Kortizol** hormonu en önemli glukokortikoiddir ve hem fiziksel hem de psikolojik strese bağlı olarak salgısı artar.
- Mineralokortikoidler adrenal bezleri çıkarılmış bir hayvanın hayatını kurtarabildiği halde hayvan normal durumuna dönemez. Bu hayvanın metabolizması düzensizdir ve hayvan farklı tipteki fiziksel ve hatta zihinsel strese karşı koyamaz, solunum yolu enfeksiyonları gibi önemsiz hastalıklar bile ölümüne neden olabilir.

Adrenal Korteks Hormonları: Kortizol

- Aderenokortikal hormonların glikokortikoid aktivitesinin en az %95', **kortizol**den kaynaklanır. Bunun yanında **kortikosteron** da az salgılanmakla beraber önemlidir.
- Kortizol salgısının kontrolü ACTH ile sağlanır.
- Vücutta çok önemli işlevleri vardır.
- Yağ, protein ve karbonhidrat metabolizmasında etkilidir.
- Kan glikoz konsantrasyonunu arttırmada önemli etkiye sahiptir.
- Kortizolün belli bir seviyede mineralokortikoid aktivitesi de vardır.
- Kortizolün %90-95'i plazma proteinlerine bağlı olarak kanda taşınır.

Adrenal Korteks Hormonları: Kortizol

- Kortizolün karbonhidrat metabolizmasına etkileri:
 - Glikoneojenezi uyarır
 - Hücrelerin glikoz kullanımını orta derecede azaltır
 - **Adrenal diyabet**

Adrenal Korteks Hormonları: Kortizol

- Kortizolün protein metabolizmasına etkileri:
 - Hücrel protein depolarını azaltır (hem sentez azalır hem de katabolizma artar). Hücrelerden amino asit serbestlenir. (Karaciğer dışında) Bu nedenle fazlalığında kaslar güçsüzleşir.
 - Bunun yanında karaciğer hücrelerine özgü bir durum olarak protein miktarını artırır.
 - Karaciğer hücrelerine amino asit taşınmasını artırırken, diğer hücrelerde azaltır.

Adrenal Korteks Hormonları: Kortizol

- Kortizolün yağ metabolizmasına etkileri:
 - Yağ dokularından yağ asidi serbestlenmesini hızlandırır.
 - Açlık ve stres durumunda metabolik sistem glikoz kullanımından yağ asidine kayar. (Glikozun korunması)
 - Yüksek miktarda kortizona bağlı gelişen şişmanlık

Adrenal Korteks Hormonları: Kortizol

- Kortizol stres ve inflamasyona dirençte önemlidir.
- Diğer steroid hormonlar gibi kortizol de öncelikle hedef hücrelerde bulunan hücreiçi reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterir ve ilgili genlerin transkripsiyonunu uyarır.

ENDOKRİNOLOJİ

İNSÜLİN, GLUKAGON ve DİYABET

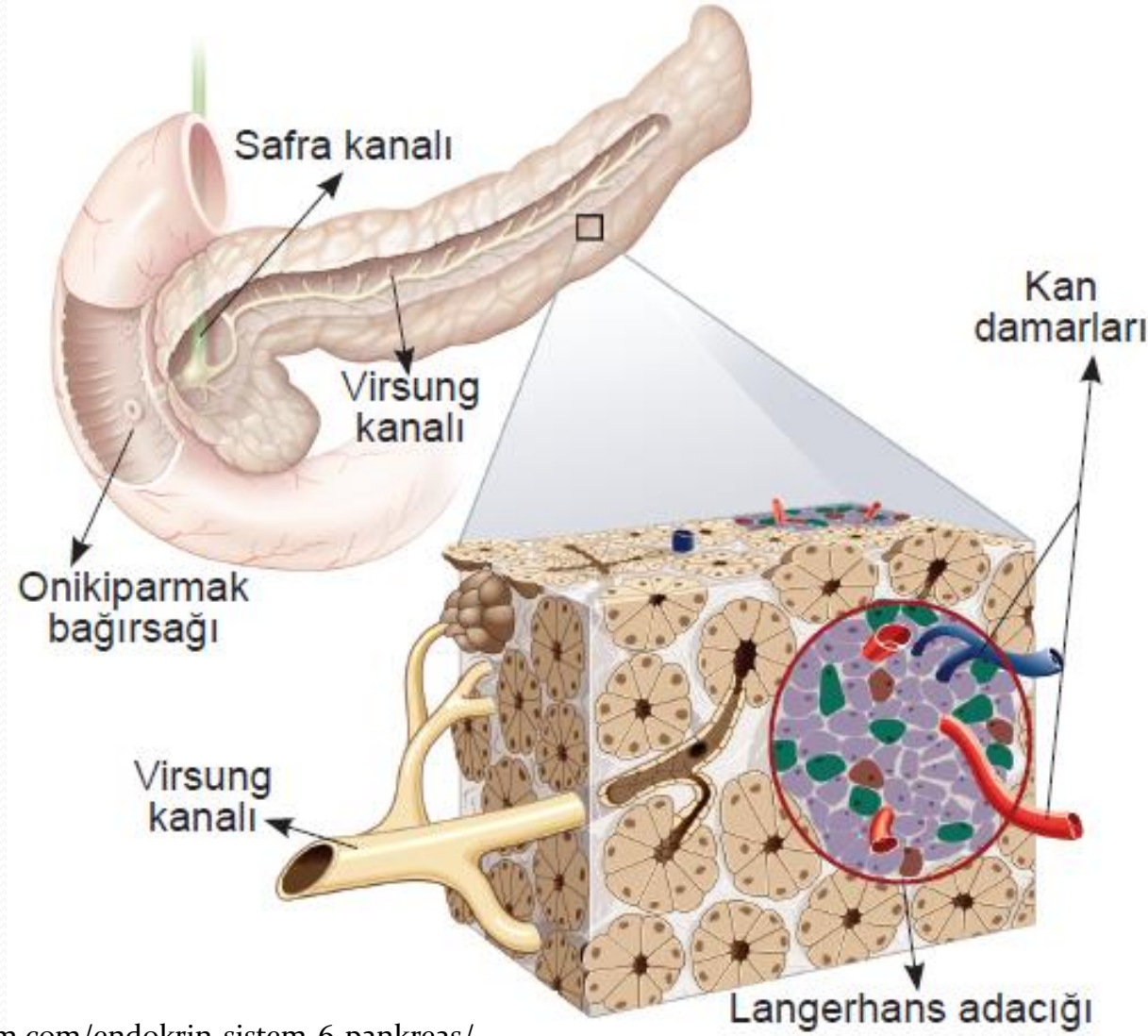
Dr. Naşit İĞCİ

Pankreas

- Pankreas, sindirim işlevine ek olarak glikoz, lipit ve protein metabolizmalarının düzenlenmesinde çok önemli olan **insülin** ve **glukagon** hormonlarını salgılar. Bunun dışında işlevleri tam olarak bilinmeyen bazı diğer hormonları da salgılar.
- Bu hormonların ikisi de peptit yapıdadır.

Pankreas

Öğretim amaçlı/For teaching purposes



Pankreas

- Langerhans adacıklarında birbirinden morfolojileri ve boyanma özellikleriyle ayırt edilen *başlıca* 3 farklı tipte hücre içerir:
 - **Alfa hücreleri**
 - **Beta hücreleri**
 - **Delta hücreleri**

Pankreas

- İnsülin hormonu beta hücrelerinden salgılanır.
- Glukagon alfa hücrelerinden salgılanır.
- Langerhans adacıklarında bu hücre tipleri arasındaki sıkı ilişki hücrelerin birbirleriyle iletişimine ve bazı hormonların salgılanmasının diğer hormonlar tarafından kontrol edilmesine olanak sağlar (ör: insülin, glukagonun salgılanmasını baskılar).

İnsülin

- Başta karbonhidrat olmak üzere, diyetle enerji verici gıdaların bol miktarda bulunması durumunda fazla miktarda insülin salgılanır.
- Aşırı miktarda karbonhidrat bulunduğu durumda bunun temel olarak karaciğer ve kaslarda glikojen olarak depolanmasına neden olur (diğer dokularda da). Glikojen şeklinde depo edilemeyen karbonhidrat fazlasının geri kalan kısmı insülinin etkisiyle yağlara çevrilerek yağ dokusunda depo edilir.
- İnsülin glikoneojenezi de baskılar.

İnsülin

- Ayrıca insülinin hücrelere amino asit alımını ve protein sentezini arttırıcı etkileri vardır. Buna ek olarak hücrelerin içindeki proteinlerin yıkımını da baskılar. (Büyüme üzerindeki etkisi)
- İnsülin yağ hücrelerinde yağın depolanmasını da arttırır.

Glukagon

- Kan glikoz konsantrasyonunun azaldığı durumlarda salgılanır.
- İnsülinin tam tersi işlevlere sahiptir.
- En önemlisi kan glikoz konsantrasyonunu yükseltmesidir.
- Glikojenolize neden olur
- Glikoneojenezi arttırır
- Epinefrin, büyüme hormonu ve kortizol gibi hormonlar da kan şekerinin düzenlenmesinde görev alır

İNSÜLİN-GLUKAGON METABOLİZMASI



Diyabet

- **Diabetes mellitus:** İnsülin salgısının yokluğu veya dokularda insüline duyarlılıkta azalma
- Tip I diyabet: İnsüline bağımlı
- Tip II diyabet: İnsülininden bağımsız, insülin direnci

Neden&Nasıl

- Dokuların önemli bir bölümü glikoz yokluğunda enerji tüketimi için yağlara ve proteinlere yönelebildiğine göre, kan glikoz konsantrasyonunun sıkı bir şekilde kontrol edilerek sabit düzeyde tutulması neden bu kadar önemlidir?

ENDOKRİNOLOJİ

KADIN ÜREME İŞLEVLERİNİN
HORMONAL DÜZENLENMESİ

Dr. Naşit İĞCİ

- Memeli hayvanların dişilerinde üreme işlevleri iki ana evreye ayrılabilir:
 - 1) Dişi vücudunun gebeliğe hazırlanması
 - 2) Gebelik döneminin kendisi
- İnsan ele alındığında, kadınlarda görülen aylık cinsel döngünün sonucunda overlerden her ay tek bir ovum (yumurta hücresi) serbestlenir. Ayrıca döllenmeye hazırlık olarak uterus endometriyumu uygun zamanda ovumun implante olabilmesi için hazırlanır.

- İnsanlarda cinsel döngü döneminde overde meydana gelen değişiklikler ön hipofizden salgılanan FSH (folikül uyarıcı hormon) ve LH (lüteinleştirici hormon) hormonlarıyla kontrol edilir.
- İnsanlarda direkt olarak overden (yumurtalık) salgılanan iki önemli cinsiyet hormonu ise **östradiyol** ve **progesterondur**. Östradiyol ve benzeri hormonları kadınlarda ikincil cinsiyet karakterlerinin oluşumunu sağlarken, progesteron ve benzeri hormonlar gebelik için uterusu ve laktasyon için meme bezlerinin gelişmesini sağlar.

- Gebelik sürecinde ve doğum esnasında da hormonların işlevleri önemlidir.
- Gebelik döneminde plasentadan büyük miktarlarda salgılanan çeşitli hormonlar gebeliğin devamlılığı için gereklidir.
- Doğum esnasında özellikle uterus kaslarının kasılmasında da hormonların önemli rolü olduğu düşünülmektedir.

ENDOKRİNOLOJİ

ERKEK ÜREME İŞLEVLERİNİN
HORMONAL DÜZENLENMESİ

Dr. Naşit İĞCİ

- Memeli hayvanların erkeklerinde üreme işlevleri 3 başlık altında incelenebilir
 - 1) Sperm oluşumu (spermatogenez)
 - 2) Cinsel karakterlerin gelişmesi
 - 3) Üreme işlevlerinin düzenlenmesi
- Bu işlevler erkek cinsiyet hormonları tarafından belirli seviyelerde kontrol edilmektedir.

- İnsanda spermatogenezi uyaran hormonal faktörler:
 - **Testosteron** (testisten salgılanır)
 - Lüteinleştirici hormon (ön hipofizden) (testosteron salgılanmasını uyarır)
 - Folikül uyarıcı hormon (ön hipofizden)
 - Östrojenler (ör: östradiyol)
 - Büyüme hormonu
 - Ve diğer bazı hormonlar

- İnsanlarda testisten salgılanan testosteron ve benzeri hormonlar (androjenler olarak adlandırılır) erkek eşeysel karakterlerinin gelişmesinde önemlidir.

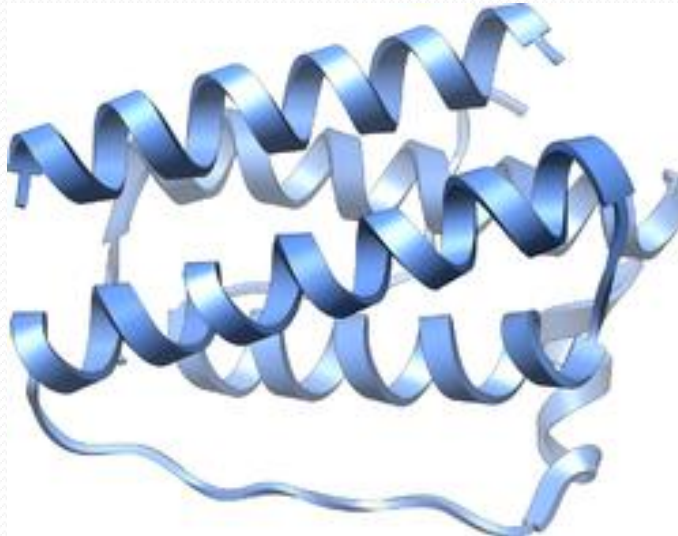
ENDOKRİNOLOJİ

LEPTİN HORMONU

Dr. Naşit İĞCİ

Leptin

- Leptin, temelde adipoz hücreleri tarafından salgılanan protein yapıda bir hormondur.
- Yağ doku dışında bazı başka dokularda da salgılandığı son yıllarda tespit edilmiştir.



Leptin

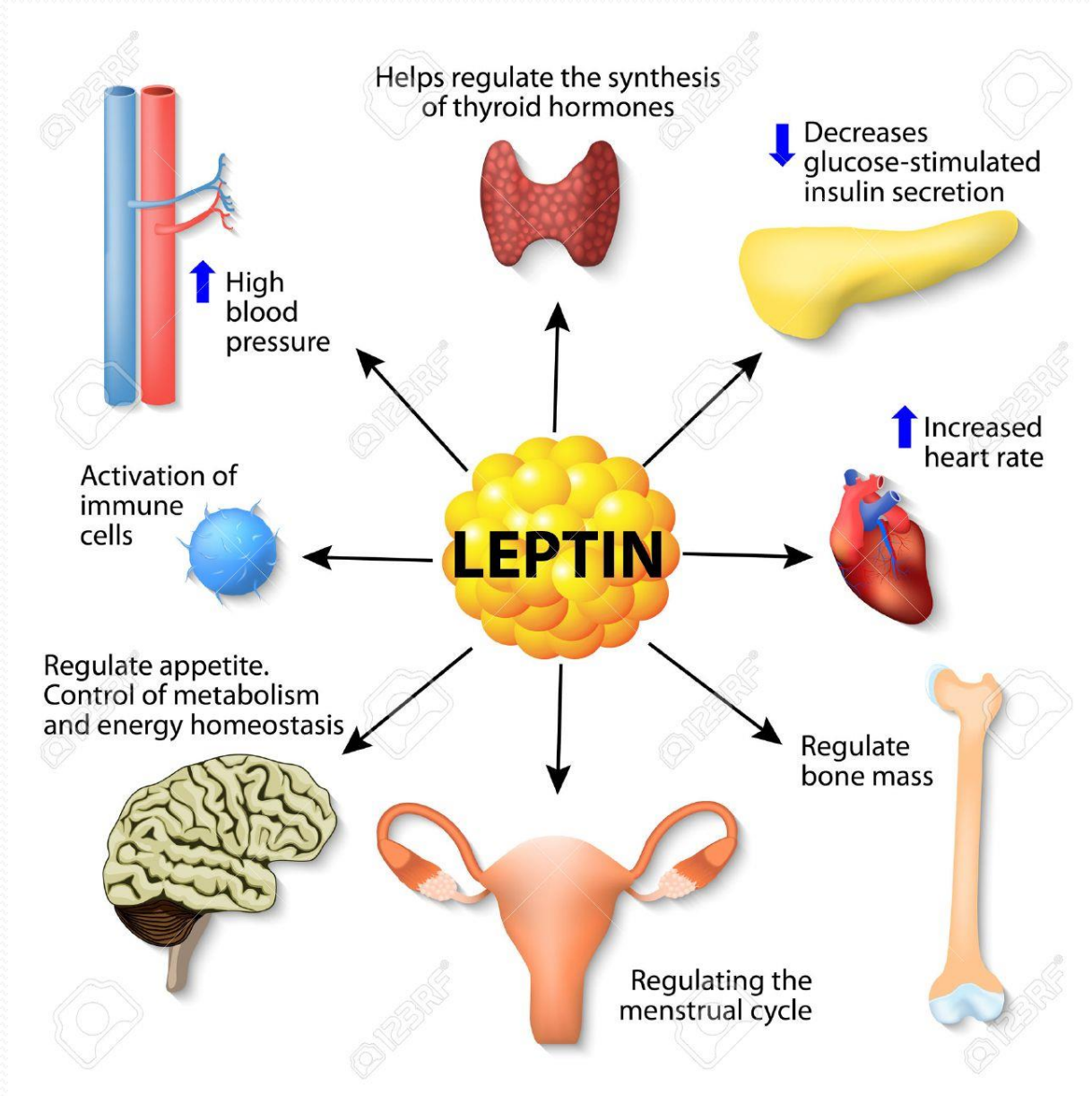
- Enerji dengesini düzenler ve açlık/tokluk hissinin oluşumunda önemlidir.
- Açlık hissinin bastırır.
- Reseptörleri hipotalamustadır. Ancak bazı başka dokularda da reseptörü bulunduğu son yıllarda tespit edilmiştir.
- Obezite durumunda, leptin hassasiyetinde düşüş görülür (rezistans), leptin çok olsa da tokluk hissi oluşmaz.

Leptin

- Leptin veya leptin reseptörü yokluğunda/fonksiyon göstermediğinde uzun vadede kontrolsüz bir açlık durumu oluşur, bu da obezite ile sonuçlanır.



Leptin

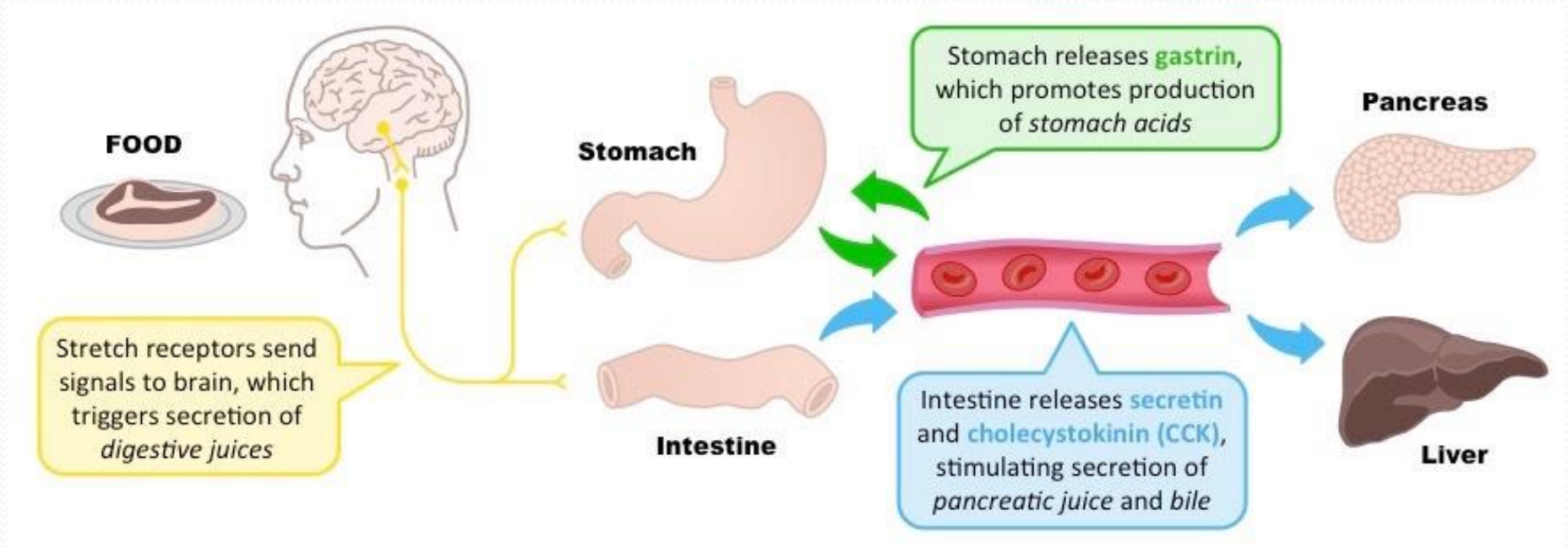


ENDOKRİNOLOJİ

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HORMONLARI

Dr. Naşit İĞCİ

Gastrointestinal Sistemin Bazı Önemli Hormonları



Kolesistokinin anlık olarak açlık hissinin bastırılmasında da önemlidir.

Yararlanılan Temel Kaynaklar

- Hall JE. 2013. **Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji** (Çeviri Editörleri: Çağlayan Yeğen B, Alican İ, Solakoğlu Z). Nobel Tıp Kitabevleri.
- McLaughlin D, Stamford J, White D. 2014. **İnsan Fizyolojisi (Bios Instant Notes)** (Çeviri Editörü: Aktümsek A). Nobel Akademik Yayıncılık.
- Aktümsek A. 2004. **Anatomi ve Fizyoloji İnsan Biyolojisi**. Nobel Yayın Dağıtım.
- Campbell NA, Reece JB. **Biyoloji**. Çeviri Editörleri: Gündüz E, Demirsoy A, Türkan İ. Palme Yayıncılık.
- Şekillerin kaynakları altlarında belirtilmiştir.