



GANONG'UN

TIBBİ FİZYOLOJİSİ

Sınava Hazırlık ve Tekrar

Çeviri Editörleri
ERDAL AĞAR
İNCİ ALİCAN

KIM E. BARRETT
SUSAN M. BARMAN
SCOTT BOITANO
JANE F. RECKELHOFF



GÜNEŞ TIP
KITABEVLERİ



LANGE®

LANGE tıp kitapları



Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi Sınava Hazırlık ve Tekrar

Kim E. Barrett, PhD

*Distinguished Professor, Department of Medicine
University of California, San Diego
La Jolla, California*

Susan M. Barman, PhD

*Professor, Department of Pharmacology/Toxicology
Michigan State University
East Lansing, Michigan*

Scott Boitano, PhD

*Professor, Physiology and Cellular and Molecular Medicine
Arizona Respiratory Center
Bio5 Collaborative Research Institute
University of Arizona
Tucson, Arizona*

Jane F. Reckelhoff, PhD

*Billy S. Guyton Distinguished Professor
Chair, Department of Biochemistry
Director, Women's Health Research Center
University of Mississippi Medical Center
Jackson, Mississippi*

Çeviri Editörleri

Prof. Dr. Erdal Ağar

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
Samsun*

Prof. Dr. İnci Alican

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
İstanbul*



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi Sınava Hazırlık ve Tekrar

Türkçe Telif Hakları 2019

ISBN: 978-975-277-738-5

Orijinal Adı: Ganong's Medical Physiology Examination & Board Review

Yayınevi: McGraw-Hill

Yazarlar: Kim E. Barrett, PhD, Susan M. Barman, PhD, Scott Boitano, PhD, Jane F. Reckelhoff, PhD

Çeviri Editörleri: Prof. Dr. Erdal Açar, Prof. Dr. İnci Alican

Orijinal ISBN: 978-0-07-183232-8

Kitabın 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası Hükümleri gereğince (kitabın bir bölümünden alıntı yapılamaz, fotokopi yöntemiyle çoğaltılamaz, resim, şekil, şema, grafik v.b.'ler kopya edilemez) tüm hakları Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.'ne aittir.

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Dizgi-Düzenleme: İhsan Ağın

Kapak Uyarlama: İhsan Ağın

Baskı: Ayrıntı Basım ve Yayın Matbaacılık Hiz. San. Tic. Ltd. Şti.

İvedik Organize Sanayi Bölgesi 28. Cad. 770 Sok. No: 105-A Ostim/ANKARA

Telefon: (0312) 394 55 90 - 91 - 92 • Faks: (0312) 394 55 94

Sertifika No: 13987

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnanc Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com

İthaf

Bu kitap tanınmış fizyolog ve nöroendokrinolog William Francis (“Fran”) Ganong’a ithaf edilmiştir. Ganong 1963 yılındaki ilk basımından itibaren 22. basıma kadar *Ganong’s Review of Medical Physiology* kitabının tek yazarı idi. 2007 yılında vefatı sırasında dünyada en yaygın olarak kullanılan fizyoloji kitaplarından biri idi ve hala oldukça fazla sayıda vefalı takipçiye sahiptir. Onun kitaba adanmışlığı bir efsanedir. Kendisinin yaklaşık 50 yıl fakülte öğretim üyesi ve 1970-1987 yılları arasında Fizyoloji Bölümü başkanı olarak uzun süre görev yaptığı San Francisco California Üniversitesi’nde her zaman dizin kartlarını yanında taşıdığı iyi bilinirdi. Bu kartlar, meslektaş ve konuk konuşmacılardan edinilen bilgileri ve aksatılmadan her 2 yılda bir tamamlanan basımlara eklenmek üzere toplanan bilgileri derlemek için kullanılırdı. Bu kitap, Ganong’un yaşam boyu süren çalışmasının bir sonucu olarak tıp öğrencilerinin ve sağlıkla ilgili diğer okullarda eğitim gören tüm gelecek nesil öğrencilerinin eğitimi için uygun bir kaynak olacaktır.

İçindekiler

Önsöz vii

Çeviri Editörleri Önsözü ix

Kısım Çeviri Editörleri xi

Çeviriye Katkıda Bulunanlar xiii

K I S I M I

TIBBİ FİZYOLOJİNİN HÜCRESEL VE MOLEKÜLER TEMELLERİ 1

Kısım Çeviri Editörleri: Prof. Dr. Süleyman Sandal

Prof. Dr. Güler Öztürk

1. Tıbbi Fizyolojide Genel İlkeler ve Enerji Üretimi 3
Çeviri: Prof. Dr. Deniz Erbaş
2. Tıbbi Fizyolojide Hücre Fizyolojisine Genel Bakış 25
Çeviri: Doç. Dr. Şevin Güney
3. Bağışıklık, Enfeksiyon ve İnflamasyon 52
Çeviri: Prof. Dr. Güler Öztürk
4. Uyarılabilir Doku: Sinir 63
Çeviri: Prof. Dr. Ahmet Ayar
5. Uyarılabilir Doku: Kas 77
Çeviri: Doç. Dr. Ferihan Çetin
6. Sinaptik ve Kavşakşal İletim 97
Çeviri: Prof. Dr. Selim Kutlu
7. Nörotransmitterler ve Nöromodülatörler 107
Çeviri: Prof. Dr. Seyit Ankaralı

K I S I M II

MERKEZİ VE PERİFERİK NÖROFİZYOLOJİ 119

Kısım Çeviri Editörleri: Prof. Dr. Sacit Karamürsel

Prof. Dr. Numan Ermutlu

8. Somatoduysal Sinir İletisi: Dokunma, Ağrı ve Sıcaklık 121
Çeviri: Prof. Dr. Müge Devrim Üçok
9. Görme 134
Çeviri: Doç. Dr. Zübeyir Bayraktaroğlu
10. İşitme ve Denge 149
Çeviri: Prof. Dr. Numan Ermutlu
11. Koku ve Tat 161
Çeviri: Doç. Dr. Özlem Akman
12. Refleks, Postür ve Hareketin İstemli Denetimi 169
Çeviri: Doç. Dr. Özlem Akman

13. Otonom Sinir Sistemi 188

Çeviri: Prof. Dr. Numan Ermutlu

14. Beynin Elektriksel Aktivitesi, Uyku-Uyanıklık ve Sirkadyen Ritimler 199

Çeviri: Prof. Dr. Levent Öztürk

15. Öğrenme, Bellek, Dil ve Konuşma 209

Çeviri: Doç. Dr. Zübeyir Bayraktaroğlu

K I S I M III

ENDOKRİN VE ÜREME FİZYOLOJİSİ 219

Kısım Çeviri Editörleri: Prof. Dr. Haluk Keleştimur

Prof. Dr. Bayram Yılmaz

16. Endokrin Düzenlemenin Temel Kavramları 221
Çeviri: Prof. Dr. Şeref Erdoğan
17. Hormonal Fonksiyonların Hipotalamik Düzenlenmesi 227
Çeviri: Prof. Dr. Bayram Yılmaz - Prof. Dr. Haluk Keleştimur
18. Hipofiz Bezi 237
Çeviri: Prof. Dr. Sedat Yıldız
19. Tiroid Bezi 247
Çeviri: Prof. Dr. Rasim Moğulkoç
20. Adrenal Medulla ve Adrenal Korteks 258
Çeviri: Prof. Dr. Mehmet Yıldırım
21. Kalsiyum ve Fosfat Metabolizmasının Hormonal Kontrolü ve Kemik Fizyolojisi 270
Çeviri: Dr. Canan Uğur Yılmaz - Prof. Dr. Mehmet Kaya
22. Üreme Gelişimi ve Dişi Üreme Sisteminin Fonksiyonu 282
Çeviri: Prof. Dr. Sinan Canpolat
23. Erkek Üreme Sisteminin Fonksiyonu 292
Çeviri: Prof. Dr. Abdulkemim Kasım Baltacı
24. Pankreasın Endokrin İşlevleri ve Karbonhidrat Metabolizmasının Düzenlenmesi 298
Çeviri: Prof. Dr. Sanlı Sadi Kurdak

KISIM IV

GASTROİNTESTİNAL FİZYOLOJİ 311

Kısım Çeviri Editörleri: Prof. Dr. İnci Alican

25. Gastrointestinal İşlev ve Düzenlenmesine Genel Bakış 313
Çeviri: Prof. Dr. Ayhan Bozkurt
26. Sindirim, Emilim ve Beslenme İlkeleri 327
Çeviri: Dr. Nimet Uysal
27. Gastrointestinal Motilite 341
Çeviri: Doç. Dr. Alper Yıldırım
28. Karaciğerin Taşıma ve Metabolik Fonksiyonları 350
Çeviri: Doç. Dr. Özgür Kasımay Çakır

KISIM V

KARDİYOYASKÜLER FİZYOLOJİ 357

Kısım Çeviri Editörleri: Prof. Dr. Sami Aydoğdu
Prof. Dr. Filiz Basralı

29. Kalp Atımının Kaynağı ve Kalbin Elektriksel Aktivitesi 359
Çeviri: Doç. Dr. Vedat Evren
30. Bir Pompa Olarak Kalp 375
Çeviri: Prof. Dr. Filiz Basralı
31. Dolaşım Sıvısı Olarak Kan ve Kan ve Lenf Akımının Dinamikleri 383
Çeviri: Doç. Dr. Özlem Yalçın
32. Kardiyovasküler Düzenlenme Mekanizmaları 403
Çeviri: Doç. Dr. Oğuz Gözen
33. Özel Bölgelerde Dolaşım 415
Çeviri: Prof. Dr. Ahmet Ergün

KISIM VI

SOLUNUM FİZYOLOJİSİ 427

Kısım Çeviri Editörleri: Prof. Dr. Gülderen Şahin

Prof. Dr. Melek Bor Küçükataay

34. Solunum Sisteminin Yapı ve Mekaniklerine Giriş 429
Çeviri: Prof. Dr. Gökhan Metin
35. Akciğerde Gaz Taşınması ve pH 444
Çeviri: Prof. Dr. Nilsel Okudan
36. Solunumun Düzenlenmesi 458
Çeviri: Prof. Dr. İlknur Kozanoğlu

KISIM VII

BÖBREK FİZYOLOJİSİ 471

Kısım Çeviri Editörleri: Prof. Dr. Nurettin Aydoğdu

Prof. Dr. Selma Arzu Vardar

37. Böbrek Fonksiyonları ve İşeme 473
Çeviri: Prof. Dr. Kubilay Uzuner
38. Hücre Dışı Sıvının Bileşiminin ve Hacminin Düzenlenmesi 486
Çeviri: Prof. Dr. Alaadin Polat
39. İdrarın Asitleştirilmesi ve Bikarbonat Atılımı 492
Çeviri: Prof. Dr. Ayşe Doğan

İndeks 501

Önsöz

Ganong's Review of Medical Physiology'nin 23. Baskısı ve şimdi de iki ilave baskıyı üzerimize aldığımızdan bu yana tarafımıza yapılan dönüşlerden memnunuz. Amacımız, müstesna Profesör Fran Ganong tarafından oluşturulan kitabı 22 baskı boyunca dünya genelinde fizyoloji kitapları pazarında önemli bir yere yerleştiren özelliklerini korurken yeniden düzenlenmek ve güncellenmek olmuştur. Kitabın grafiklerini gözden geçirirken bölümler arasında tutarlılığı koruduk ve tamamı renkli yeni formatın avantajını kullanmaya özellikle dikkat ettik, klinik ilişkiler ve tedaviyle ilgili önemli noktalar gibi yeni eğitsel özellikler ekledik. Profesör Ganong'un eşsiz perspektifini öne çıkarmak için gösterdiğimiz çaba süresince kitabın kapsamlı doğasının United States Medical Licensing Exam (USMLE) 1. Basamak'a hazırlanırken fizyolojiyi gözden geçirmek üzere kullanılabilirliğini azalttığını fark ettik. Ayrıca mevcut baskının öğrencilerin içeriğe hakimiyetlerini değerlendirecekleri ek kaynaklarla geliştirilebileceğini hissettik.

Bu sınırlayıcı faktörleri göz önünde bulundurarak *Ganong's Medical Physiology Examination & Board Review* başlığını sunmaktan memnuniyet duymaktayız. Ana amacımız, tekrarı kolaylaştırmak üzere sadece en fazla önem taşıyan kavram ve şekilleri koruyarak "ana" kitaptaki içeriği izlemektir. Orijinal kitaptaki soruları USMLE'de yer alan "klinik olgu" formatıyla uygunluk gösterecek şekilde özellikle yeniden gözden geçirdik ve pek çok ek soru ilave ettik. Gerçekten de, bu yeni kitapta temel fizyoloji

bilgisini uygulamalı içerik içinde sınamak üzere 350'den fazla soru yer almaktadır. Son olarak, her soruda doğru cevabın neden doğru olduğu ve diğer seçeneklerin neden yanlış olduğu ile ilgili kapsamlı açıklama mevcuttur ve bu da fizyolojiyi ezberlemek yerine kavramsal olarak anlamayı pekiştirmektedir. Bu yeni özellikleri ile bu kitap USMLE'ye hazırlanmak için güçlü bir kaynaktır.

Bu yeni kitap aynı zamanda yazarlar ekibinde bir değişikliği de sunmaktadır. Profesör Heddwen Brooks ana kitaba katkısını sürdürecektir; ancak diğer sorumlulukları nedeniyle bu projede yer almamıştır. Profesör Jane Reckelhoff'un yazarlar grubuna katılabilmesinden dolayı çok şanslıyız. Janei, University of Mississippi Medical Center'da mezuniyet öncesi ve sonrası eğitimde beğenilen bir eğitimidir ve grubumuza renal, kardiyovasküler ve cinsiyetle ilişkili fizyoloji araştırma alanlarındaki zengin deneyimini aktarmaktadır. Janei'nin katılımı ayrıca American Physiological Society'nin geçmiş üç başkanının da kitabın yazarları arasına dahil edilmesini mümkün kılmaktadır. Bu, belki de bir fizyoloji kitabı için rekordur.

Yeni bir öğrenci neslinin *Ganong's Medical Physiology Examination & Board Review* kitabından *Ganong's Review of Medical Physiology* ile birlikte veya tek başına bir kaynak olarak yararlanacağını ümit etmekteyiz. Yaşamının çalışma ürünü haline gelen kitabının bu şekilde gelişiminden Profesör Ganong'un da memnuniyet duyacağını ümit etmekteyiz.

Çeviri Editörleri Önsözü

İnsan fizyolojisi alanında dünyanın önde gelen eserlerinden biri Ganong's Review of Medical Physiology kitabıdır. Türkiye'de Sağlık Bilimleri, özellikle de Tıp Fakülteleri Fizyoloji alanında dilimize çevrilen Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi önemli bir yer tutmaktadır. Son yıllarda, bu kitabın neredeyse tüm baskıları Türkçe'ye çevrilmiştir ve öğrenciler tarafından ilgiyle takip edilen kitaplardan biridir. Ancak fizyoloji konularının klinik ile ilişkilendirildiği ve sınava daha iyi hazırlayan kitap sayısı sınırlıdır. *Ganong's Review of Medical Physiology* kitabının 25. Baskının içeriğini temel alan "*Ganong's Medical Physiology Examination & Board Review*" kitabının var olan bu açığı dolduracağını düşündüğümüzden dilimize kazandırmak istedik.

Çevirisini yaptığımız Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi Sınav Hazırlık ve Tekrar kitabı, fizyoloji konularını çok iyi resimlendirmekte ve yüzlerce soru ile fizyolojinin güncel özetini sunmaktadır. Bu kitabın, Tıp Fakültesi, Dış He-

kimliği Fakültesi ve Sağlık Yüksek Okulu öğrencilerine faydalı bir kaynak olacağı şüphesizdir. Özellikle, United States Medical Licensing Exam (USMLE) 1. Basamak, TUS, DUS ve diğer sınavlara hazırlanan öğrenciler için önemli özet bir kaynak olacağını düşünüyoruz. Diğer taraftan, çok sayıda kitabın dilimize kazandırılması fizyoloji alanında Türkçe kaynak bulma sorununun çözümüne katkı sunmaktadır.

Bu kitabın Türkçe'ye kazandırılması için gerekli girişimleri yapan ve basımı üstlenen Güneş Tıp Kitabevleri'ne, dilimize kazandırılmasında emeği geçen tüm meslektaşlarımıza teşekkür ederiz.

Çeviri Editörleri

Prof. Dr. Erdal AĞAR

Prof. Dr. İnci ALİCAN

Kısım Çeviri Editörleri

KISIM I

Tıbbi Fizyolojinin Hücresel ve Moleküler Temelleri

Prof. Dr. Süleyman Sandal

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Güler Öztürk

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fizyoloji Anabilim Dalı

KISIM II

Merkezi ve Periferik Nörofizyoloji

Prof. Dr. Sacit Karamürsel

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Numan Ermutlu

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fizyoloji Anabilim Dalı

KISIM III

Endokrin ve Üreme Fizyolojisi

Prof. Dr. Haluk Keleştimur

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Bayram Yılmaz

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fizyoloji Anabilim Dalı

KISIM IV

Gastrointestinal Fizyoloji

Prof. Dr. İnci Alican

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fizyoloji Anabilim Dalı

KISIM V

Kardiyovasküler Fizyoloji

Prof. Dr. Sami Aydoğan

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Filiz Basralı

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fizyoloji Anabilim Dalı

KISIM VI

Solunum Fizyolojisi

Prof. Dr. Gülderen Şahin

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Melek Bor Küçükata

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fizyoloji Anabilim Dalı

KISIM VII

Böbrek Fizyoloji

Prof. Dr. Nurettin Aydoğan

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Selma Arzu Vardar

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fizyoloji Anabilim Dalı

Çeviriye Katkıda Bulunanlar

Doç. Dr. Özlem Akman

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Seyit Ankaralı

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ahmet Ayar

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Abdülkerim Kasım Baltacı

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Filiz Basralı

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Zübeyir Bayraktaroğlu

İstanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ayhan Bozkurt

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sinan Canpolat

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Özgür Kasımay Çakır

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ferihan Çetin

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ayşe Doğan

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Deniz Erbaş

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Şeref Erdoğan

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ahmet Ergün

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Numan Ermutlu

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Vedat Evren

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Oğuz Gözen

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Şevin Güney

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Kaya

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Haluk Keleştimur

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. İlknur Kozanoğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sanlı Sadi Kurdak

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Selim Kutlu

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gökhan Metin

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Rasim Moğulkoç

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nilşel Okudan

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Güler Öztürk

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Levent Öztürk

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Dr. Alaadin Polat

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nimet Uysal

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Kubilay Uzuner

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Müge Devrim Üçok

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Özlem Yalçın

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Alper Yıldırım

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Yıldırım

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sedat Yıldız

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Bayram Yılmaz

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Dr. Canan Uğur Yılmaz

İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma
Enstitüsü Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı

KISIM I TIBBİ FİZYOLOJİNİN HÜCRESEL VE MOLEKÜLER TEMELLERİ

Fizyolojik sistemlerin yapı ve fonksiyonlarının detaylı çalışılması fiziksel ve kimyasal temellere ve doku ve organları meydana getiren molekül ve hücre yapılarına dayanır. İlk bölüm insan fizyolojisi için temel oluşturacak yapı taşlarına genel bir bakış olacaktır. İlk bölümlerin biyofizik, biyokimya, yada hücre ve moleküler fizyoloji konularında geniş kapsamda anlamayı sağlayacağı düşünülmemeli daha ziyade bu disiplinlerden temel prensiplerin sonraki bölümlerde anlatılacak olan tıbbi fizyolojiye nasıl katkıda bulunduğu bir hatırlatıcısı olarak sunulması gerektiği unutulmamalıdır.

Bu bölümün ilk kısmında, aşağıdaki temel yapı taşları ele alınacak ve tartışılacaktır: Elektrolitler; karbonhidratlar, lipitler ve yağ asitleri; amino asitler ve proteinler; ve nükleik asitler. Öğrencilere biyofizik ve biyokimya alanlarında temel prensip ve yapı taşları ve fizyolojik çevreye nasıl uyarlanacağı hatırlatılacaktır. Klinik uygulama örnekleri Klinik Kutuda yer alacak ve yapı taşları, temel prensipler ve insan fizyolojisi konularındaki boşluklar arasında bağlantı kurulmasına yardımcı olacaktır. Bu temel prensipler genel hücre ve birimleri hakkında tartışma ile devam edecektir.

Bu giriş bölümünün ikinci kısmında, ileriki bölümlerde tartışılacak olan pek çok sistem ile hücre gruplarının etkileşimlerini anlamaya yönelik zemini oluşturacak hücresel yaklaşımları ele alacağız. Sunulan ilk grup hücre vücudtaki inflamasyon reaksiyonu ile bağlantılı olacaktır. Bu bireysel oyuncular, koordine davranışları ve vücudtaki inflamasyonun “açık sistemi” nin net etkileri detaylı olarak tartışılmaktadır. Tartışılan ikinci grup hücre, insan fizyolojisinde uyarı cevabı oluşturan sinir ve kas hücrelerini içerecektir. Bu hücrelerin iç çalışmalarının ve komşu hücreler tarafından nasıl kontrol edildiklerine dair temel bilgilerin anlaşılması, öğrenciye diğer bölümlerde tartışılacak olan her bir sistem ile entegre edebilmesini sağlayacaktır.

İlk bölüm giriş, hatırlatma ve hızlı bir kaynak olarak ileriki bölümlerde sunulan sistem fizyolojisinin anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Bu bölümdeki herhangi bir ünitenin detayının anlaşılması için, biyokimya, biyofizik, hücre fizyolojisi ve kas ve sinir fizyolojisi konularında derinlemesine bilgi verebilecek pek çok mükemmel ve kullanılmakta olan kitap vardır. Bu ilk bölümde sunulan bilgilerle ilgilenen öğrenciler, temel ilkeleri daha iyi anlamak için bu tür kaynaklara başvurmalıdırlar.

Çözeltide H^+ vericisi olarak hareket eden moleküller asit, H^+ 'ı çözümlerden uzaklaştırmaya yönelik olanlar baz kabul edilir. Kuvvetli asitler (ör. HCl) veya bazlar (ör. NaOH) tamamen su içinde çözünür ve böylece en çok $[H^+]$ nin çözeltide değişikliğine yol açarlar. Fizyolojik bileşiklerde, çoğu asit veya baz "zayıf" olarak kabul edilir; diğer bir söyleyiş ile solüsyona nispeten az H^+ verir veya uzaklaştırır. Vücut sıvılarının **tamponlama kapasitesi** ile vücut pH'sı dengede tutulur. **Tampon**, solüsyonda hidrojeni bağlayabilme veya bırakabilme özelliğinde olan maddedir ve böylece çok miktarda asit yada baz ilave edilmesine rağmen solüsyonun pH'sını nispeten dengede tutar. Doğal olarak vücut sıvılarında herhangi bir anda çalışmakta olan pek çok tampon vardır. Homojen bir çözelti içindeki tüm tampon çiftleri $[H^+]$ ile dengededir; buna **izohidrik ilke** adı verilir. Bu prensibin bir sonucu olarak, bir tampon sistemi inceleyerek, sistemdeki tüm biyolojik tamponlar hakkında çok şey anlayabilmemizdir.

Solüsyona asit ilave edildiğinde, asidin (HA) bir bölümünün proton (H^+) ve serbest aside (A^-) çözünmesi olur. Bu genel olarak $HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$ şeklinde ifade edilir. Kitle yasasına göre ayrışmayla olan ilişkisi matematiksel olarak $K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$ şeklinde ifade edilebilir. Burada K_a sabit ve parantezler her birinin konsantrasyonlarını belirtmektedir. Bazı matematiksel uyarlamalarla bu daha yaygın olarak bilinen **Henderson-Hasselbalch**: $pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$, eşitliği şeklinde yazılabilir. Burada pH, $[H^+]$ nin $-\log$ ve pK_a yukarıda bahsedilen sabitin $-\log$ 'udur. Bu daha basit eşitlik yeterince güçlüdür. Hemen ayırt edilebilen özellik, belirli bir zayıf asidin tamponlama gücünün, o asidin pK_a değerinin, çözeltinin pH'ına eşit olması durumunda en iyi olmasıdır (ör. $[A^-] = [HA]$, $pH = pK_a$). Aynı eşitlik zayıf baz içinde oluşturulabilir. Önemli biyolojik tamponlar karbonik asit, fosfat ve proteinlerdir.

DİFÜZYON VE OSMOZ

Difüzyon, bir çözeltideki bir gazın veya bir maddenin, parçacıklarının hareketi nedeniyle, mevcut tüm hacmi doldurmak için hareketidir. Bir çözücü içinde çözünen bir maddenin parçacıkları (molekülleri veya atomları) sürekli rastgele hareket halindedir. Belirli bir partikülün, yüksek konsantrasyonda bulunduğu bir alanın içine veya dışına doğru hareket etme olasılığı eşittir. Bununla birlikte, yüksek konsantrasyon alanında daha fazla parçacık bulunduğu için, yüksek konsantrasyonlu alanlardan düşük konsantrasyonlu alanlara doğru parçacıkların **net akımı** vardır. Difüzyonla dengenin sağlanabilmesi için geçen zaman difüzyon mesafesinin karesi ile orantılıdır. Bir bölgeden diğerine yayılma kapasitesinin büyüklüğü, difüzyonun gerçekleştiği kesit alanı ve **konsantrasyon veya kimyasal gradiyan** ile doğru orantılıdır ve **Fick'in difüzyon yasası** ile gösterilebilir. Böylece

$$J = DA \frac{\Delta c}{\Delta x},$$

şeklinde ve J net difüzyon oranını, D difüzyon katsayısını, A alanı ve $\Delta c / \Delta x$ konsantrasyon farkını göstermektedir. Ne-

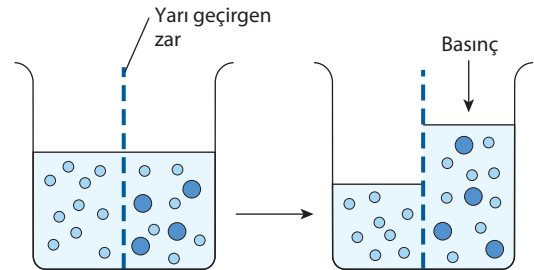
gatif işareti difüzyonun yönünü belirtir. Molekül hareketlerinin yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru oluşunu düşünürsek $\Delta c / \Delta x$ negatif olur ve $-DA$ ile çarpımı pozitif sonucunu verir. Difüzyon vücuttaki su ve çözülmüş maddeler için en önemli etkidir.

Bir madde suda çözüldüğünde su moleküllerinin konsantrasyonu saf suyununkiye göre daha düşük olacaktır. Çünkü suya çözünen madde konması ile oluşan solüsyonda suya göre daha büyük hacim kaplar. Sadece suya geçirgen, çözünen maddeye geçirgen olmayan bir membranla ayrılmış bölümlerden birine solüsyonun konması, diğer bölüme de eşit miktarda saf su konulması durumunda su molekülleri konsantrasyon (kimyasal) farkına bağlı olarak solüsyona doğru hareket eder (**Şekil 1-2**). Membranın çözünen maddeye geçirgen olmadığı durumda, çözücü moleküllerinin çözünen maddenin daha çok olduğu tarafa difüzyonu **osmoz** olarak isimlendirilir. Çözücü moleküllerinin daha büyük çözünen yoğunluğuna sahip bölgeye doğru hareket etme eğilimi, daha konsantre olan çözelti tarafına basınç uygulanarak önlenir. Çözücü hareketine engel olacak bu basınca **osmotik basınç** denir.

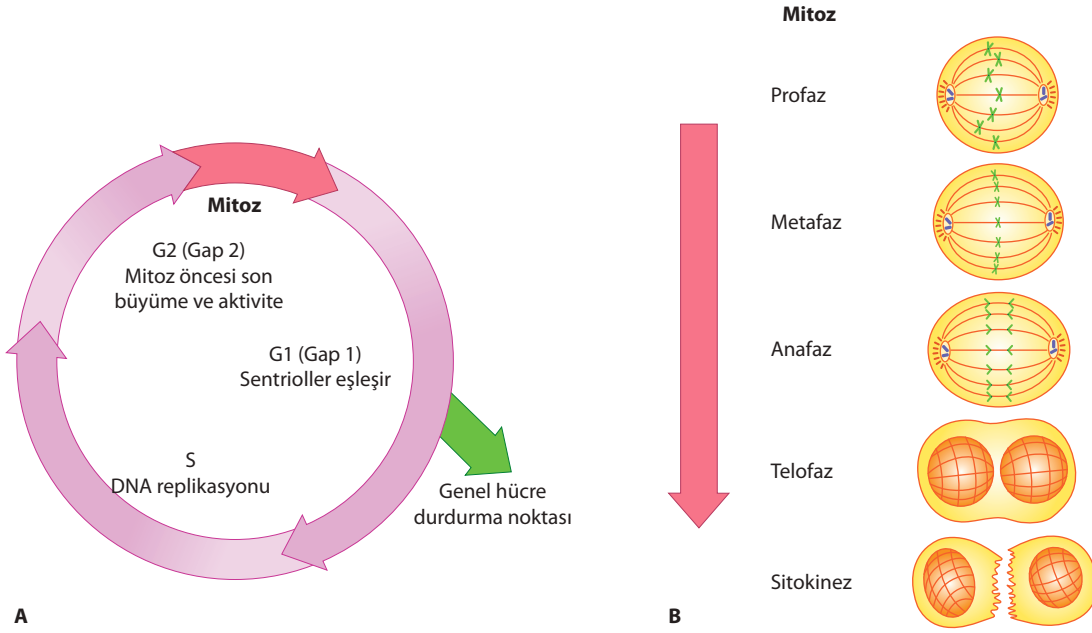
Osmotik basınç, bir çözelti içindeki parçacıkların türüne değil sayısına bağlıdır. İdeal bir çözeltide, osmotik basınç (P), gaz basıncında olduğu gibi sıcaklık ve hacim ile ilişkilidir:

$$P = \frac{nRT}{V},$$

n, partikül sayısı, R gaz sabiti, T mutlak sıcaklık, V hacimdir. T sabit tutulursa osmotik basınç solüsyonun her bir birimindeki partikül sayısı ile orantılı olacaktır. Bu nedenle osmotik olarak aktif moleküllerin konsantrasyonu **osmol** olarak ifade edilir. Bir osmol (Osm), maddenin gram-moleküler ağırlığının, o maddenin çözelti içinde serbestçe hareket eden



ŞEKİL 1-2 Osmozun şematik gösterimi. Su molekülleri küçük dairelerle, çözünen maddeler büyük dairelerle gösterilmiştir. Soldaki diyagramda, su geçirgen bir zarın bir tarafına yerleştirilen su, diğer tarafa suda çözünen maddenin olduğu eşit miktarda sıvı konulmuştur. Su molekülleri konsantrasyon (kimyasal) farkına bağlı çözeltiye doğru hareket ederler ve sağdaki şemada gösterildiği gibi çözeltinin hacmi artar. Sağdaki ok ile gösterildiği gibi, osmotik basınç, su moleküllerinin hareketini önlemek için uygulanması gereken basınçtır.



ŞEKİL 1-5 Hücre döngüsü sırasında meydana gelen olaylar. (A) Mitozun hemen arkasından (M) hücre gap fazına girer (G1). Bu noktada pekçok hücre tutuluma uğrar. G1, DNA sentez fazı (S) ile devam eder bu ikinci gap fazıdır (G2) ve mitozu geri döner **(B)** Mitoz aşamaları vurgulanmıştır.

RNA

DNA çift sarmalı sadece kendilerini kopyalamakla kalmaz, aynı zamanda çekirdekte **RNA** oluşumu için tamamlayıcı bazların sıralanması için kalıp olarak da işlev görür. RNA, tek zincirli olması, timin yerine **urasil** içermesi ve şeker bölümünün 2'-deoksiriboz yerine riboz olması ile DNA'dan ayrılır. DNA'dan RNA üretimi transkripsiyon olarak adlandırılır. Transkripsiyon çeşitli RNA tiplerine yol açabilir: **haberci RNA (mRNA)**, **taşıyıcı RNA (tRNA)**, **ribozomal RNA (rRNA)** ve diğer RNA'lar. Transkripsiyon, çeşitli **RNA polimeraz** tipleri ile katalize edilir.

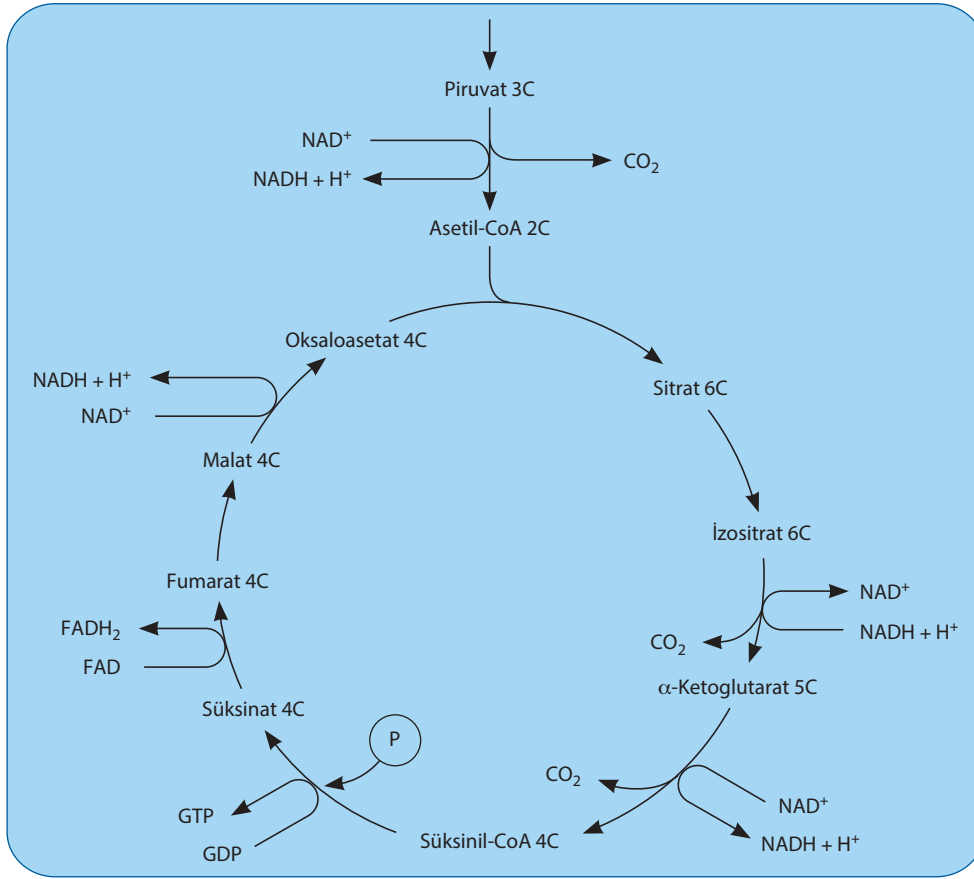
Bir mRNA'nın transkripsiyonu bazı özgün adımlar içerir. Uygun bir şekilde aktive edildiğinde, genin bir pre-mRNA'ya transkripsiyonu, **kapak** bölgesinde başlar ve AATAAA dizisinin yaklaşık 20 baz ötesinde sona erer. RNA kopyası, 5'-ucuna 7-metilguanozin trifosfat eklenerek çekirdekte kapak takılır; bu başlık, ribozoma düzgün bir şekilde bağlanmak için gereklidir. mRNA'nın kararlılığının sağlanmasına yardımcı olmak için translayona uğramayan 3'-ucuna yaklaşık 100 bazlık bir **poli (A) kuyruğu** eklenir. Poli (A) kuyruğunun eklenmesi ve kapaklama ile oluşturulan pre-mRNA intronların elimine edilmesi ile işlenir ve bu kopyalama sonrası değişiklik tamamlandıkça olgun mRNA sitoplazmaya geçer. Pre-mRNA'nın kopyalama sonrası değişikliği, tek bir pre-mRNA'dan birden fazla mRNA oluşturmak üzere farklı eklemelerin olduğu düzenlenmiş bir süreçtir. Bazı genlerin intronları, küçük RNA ve proteinlerden oluşmuş kompleks birim olan **splosom**'lar tarafından elimine edilir. Diğer intronlar içerdikleri RNA tarafından **kendi eklemeleri** ile elemler.

Intronlar ve eklememeler nedeniyle, aynı genden birden fazla mRNA oluşturulabilir. Hücredeki RNA'nın çoğu türü, translayon veya protein sentezinde yer alır. Transkripsiyondan translayona geçişin kısa bir özeti **Şekil 1-6'da** gösterilmiştir. Sitoplazmada ribozomlar, mRNA'daki diziyeye dayalı olarak büyüyen bir polipeptit zincirine spesifik amino asitleri taşımak üzere tRNA için bir şablon sağlar. mRNA molekülleri, DNA moleküllerinden daha küçüktür ve her biri, DNA zincirinin küçük bir parçasının kopyasını temsil eder. Karşılaştırma olarak, mRNA'da yüzlerce ve DNA da 3 milyar varken, tRNA molekülleri sadece 70-80 azotlu baz içerir. Yeni bir RNA sınıfı, **mikroRNA**'lar yakın zamanda bildirilmiştir. MikroRNA'lar yaklaşık 21-25 nükleotid uzunluğundadır ve kopyalama sonrası gen ifadenmesini negatif düzenlediği gösterilmiştir. Bu küçük RNA'ların işlevlerine yönelik araştırmalar sürdükçe rolleri ortaya çıkmaya devam edecektir.

AMİNO ASİTLER VE PROTEİNLER

AMİNO ASİTLER

Proteinler için temel yapı taşlarını oluşturan amino asitler **Tablo 1-3'te** gösterilmiştir. Bu amino asitler genellikle karşılık gelen üç veya tek harfli kısaltmalar ile ifade edilir. Ornitin, 5-hidroksitriptofan, L-dopa, taurin ve tiroksin (T4) gibi çeşitli amino asitler vücutta meydana gelir, fakat proteinlerde bulunmazlar. Daha yüksek seviyedeki hayvanlarda, amino asitlerin L izomerleri proteinlerde bulunan tek doğal formlarıdır. Amino asitler, molekül içindeki serbest asit (-COOH) veya baz (-NH₂) grupların oranlarına bağlı olarak asidik, nötr



ŞEKİL 1-10 Sitririk asit döngüsü. Sayılar (6C, 5C, vb.), ara maddelerin her birindeki karbon atomlarının sayısını göstermektedir. Piruvatın asetil-CoA'ya dönüşümü ve döngünün her bir turu, flavoprotein-sitokrom zinciri yoluyla oksidasyon için dört NADH, bir FADH₂ ve kolayca ATP'ye dönüştürülebilen bir GTP oluşumu sağlar.

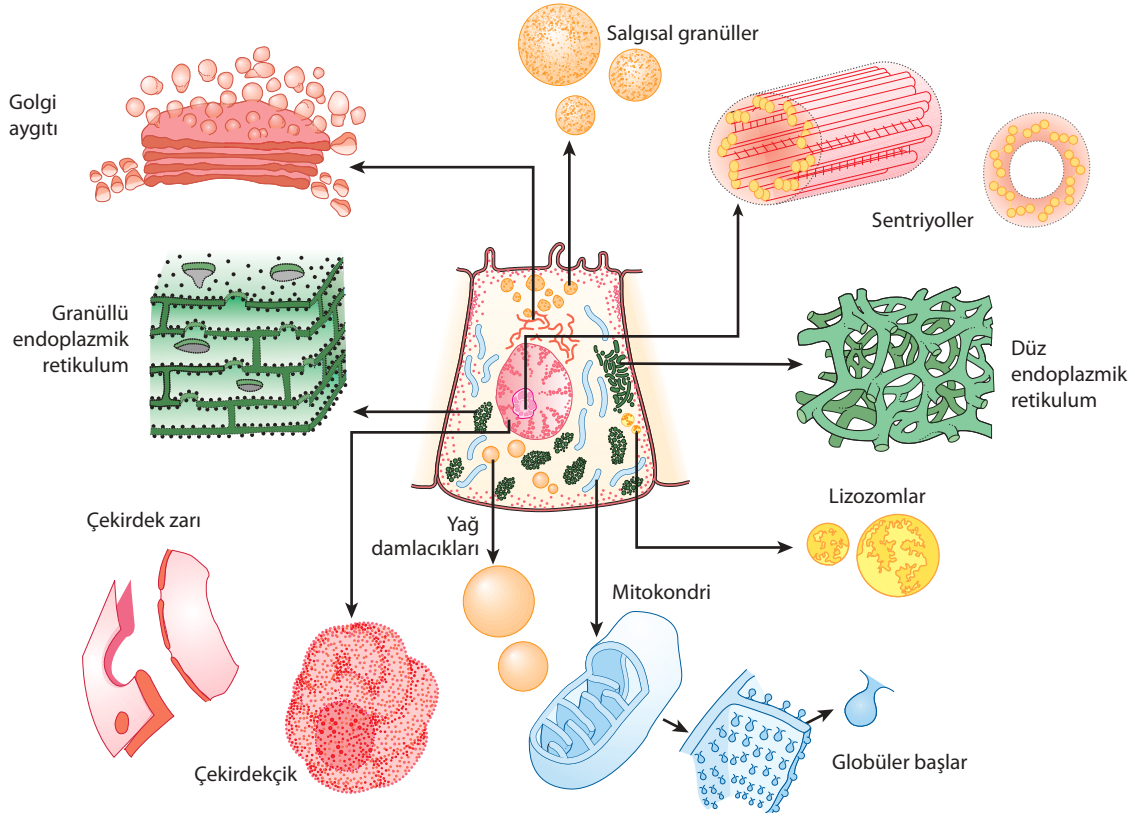
ENERJİ YAPIMI

Glukoz ve glikojenin pirüvata metabolizması sürecinde enerjiden zengin fosfat bileşiklerinin üretimi, metabolizmanın Embden-Meyerhof yolundan mı yoksa heksos monofosfat şantı üzerinden mi gerçekleştiğine bağlıdır. Substrat seviyesinde oksidasyonla, 1 mol fosfogliseraldehitin fosfogliserata dönüşümü 1 mol ATP üretimine neden olur ve 1 mol fosfoenolpiruvatın pirüvata dönüşümü diğerini oluşturur. 1 mol glukoz-6-fosfat 2 mol fosfogliseraldehid oluşturduğundan, Embden-Meyerhof yolunda 1 mol glukozun pirüvata metabolize olması sırasında 4 mol ATP üretilir. Bütün bu reaksiyonlar O₂'nin yokluğunda meydana gelir ve anaerobik enerji üretimini temsil eder. Bununla birlikte, 1 mol ATP, fruktoz 6-fosfattan, fruktoz 1, 6-difosfat oluşumunda ve 1 mol de hücrenin içine girdiğinde glukozun fosforile edilmesinde kullanılır. Sonuç olarak, piruvat glikojenden anaerobik yoldan oluşturulduğunda, glukoz-6-fosfat molü başına net 3 mol ATP üretimi vardır; ancak, piruvat 1 mol kan şekerinden oluşturulduğunda, net kazanç sadece 2 mol ATP'dir.

Fosfogliseraldehitin fosfogliserata dönüşümü için NAD⁺ gereklidir. Anaerobik koşullarda NAD⁺'nin NADH'ye dö-

nüştürülmesinden hemen sonra fosfogliseraldehid dönüşüm basamağında glikolizin durması beklenir. Bununla birlikte, piruvat NADH'den hidrojen alarak, NAD⁺ ve laktat oluşturur: piruvat + NADH $\rightleftharpoons$ laktat + NAD⁺. Böylece O₂ olmaksızın glukoz metabolizması ve enerji üretimi bir süre devam edebilir. Biriken laktat, O₂ arzı geri geldiğinde yeniden piruvata dönüşür ve NADH, hidrojenini flavoprotein-sitokrom zincirine aktarır.

Aerobik glikoliz sırasında, ATP'nin net üretimi, anaerobik koşullar altında oluşturulan 2 ATP'den 19 kat daha fazladır. Flavoprotein-sitokrom zinciri yolu ile 2 molekül fosfogliseraldehit'in fosfogliserata dönüşümü sırasında oluşan 2 NADH'nin oksidasyonu ile 6 ATP (Şekil 1-10) 2 molekül piruvatın, asetil-CoA'ya dönüşümünde oluşan 2 NADH'den 6 ATP, 24 ATP de sonraki sitrik asit döngüsünün 2 dönüşümünden oluşur. Bunlardan 18'i, 6 NADH'nin oksidasyonu ile, 4'ü 2 FADH₂'nin oksidasyonu ile, 2 adedi süksinil-CoA'nın süksinata (bu reaksiyon guanozin trifosfat (GTP) oluşturur, GTP ATP'ye dönüştürülür) dönüştürülürken substrat seviyesinde oksidasyonuyla olur. Böylece, Embden-Meyerhof yolu ve sitrik asit döngüsü yoluyla aerobik olarak metabolize edilen kan



ŞEKİL 2-1 Işık mikroskobu ile görülen hipotetik bir hücrenin enine kesidi. Organeller daha yakın inceleme için büyütülmüştür. (Bloom W Fawcett DW: A Textbook of Histology, 9. baskı, Philadelphia: Saunders; 1968, izniyle yeniden çizilmiştir.)

mezdir (polar olmayan, **hidrofobik**). Hem hidrofilik hem de hidrofobik özelliklere sahip olmak, lipidin amfipatik bir molekül olmasına neden olur. Zarda, moleküllerin hidrofilik uçları, hücrelerin içinde bulunduğu dış ortam ve sitoplazmanın sulu kısmı ile karşı karşıya kalırken, hidrofobik uçlar zarın su açısından fakir iç kısmına bakar (**Şekil 2-2**). Hücre zarları ayrıca yapılarına ve işlevlerine bağlı olarak çeşitli glikosifingolipidler, sfingomisin ve kolesterol içerebilirler.

Birçok farklı protein, zara gömülü halde bulunurken (**integral proteinler**), diğerleri zarın iç veya dış kısmı ile ilişkilidir (**periferel proteinler**) (**Şekil 2-2**). Protein miktarı, hücrenin işlevi ile önemli ölçüde değişir, ancak zarın kütesinin ortalama %50'sini proteinler oluşturur. Bu çok daha küçük fosfolipid moleküllerinin her 50 tanesi için yaklaşık bir protein molekülüne karşılık gelir. Zardaki proteinlerin birçok fonksiyonu vardır. Bazıları hücreleri komşu hücrelere veya bazal laminalara bağlayan **hücre adezyon molekülleridir (CAM'ler)**. Bazı proteinler, zar üzerinde iyonların aktif taşınmasında görev alan pompalar olarak işlev görürler. Diğer proteinler, kolaylaştırılmış difüzyonda maddeleri elektrokimyasal gradyanları yönünde ileten **taşıyıcılar** olarak işlev görürler. Yine **iyon kanalları**, aktive edildiklerinde iyonların hücre içine veya dışına geçişine izin veren başka grup proteinlerdir. **Reseptörler** olarak adlandırılan özel proteinler ise, **ligandları** veya haberci molekülleri bağlayarak, hücre içindeki fizyolojik değişiklikleri başlatabilirler. Proteinler ayrıca

zar yüzeylerinde reaksiyonları katalize ederek **enzim** işlevi görürler.

Proteinlerin hidrofobik kısımları genellikle zarın iç kısmında bulunur, oysa yüklü, hidrofilik kısımlar yüzeyler üzerinde bulunur. Periferel proteinler, zarın yüzeylerine çeşitli yollarla bağlanır. Fosfatidilinositolun glukozile formlarına bağlanma yaygın olan bir yoldur. Bu **glikosilfosfatidilinositol (GPI) kancaları (Şekil 2-3)** tarafından tutulan proteinler enzimleri, çeşitli antijenleri, bir grup CAM'ler ve hücrenin kompleman sistem tarafından lizisini engelleyen proteinleri içerir. Zarla ilişkili diğer proteinler, **miristoil**, **palmitoil** veya **prenil** gruplarıyla (yani geranilgeranil veya farnesil gruplarına bağlanmış olarak) **lipidlenmiştir** (**Şekil 2-3**).

Biyolojik zarların protein yapısı, sadece hücreden hücreye değil, aynı hücre içinde de değişiklik gösterir. Örneğin, hücre zarlarına gömülü olan bazı enzimler mitokondri zarlarında bulunanlardan farklıdır. Epitel hücrelerinde, hücre zarının mukozal yüzeyindeki enzimler, hücrelerin bazal ve lateral kenarlarındaki hücre zarlarında bulunanlardan farklıdır; yani, hücreler **polarizedir (kutuplaşmıştır)**. Bu polarizasyon (kutuplaşma), epitel hücresinde belirli bir yönde taşınmayı mümkün kılar. Zarlar dinamik yapılardır ve bileşenleri farklı oranlarda sürekli olarak yenilenmektedir. Bazı proteinler hücre iskeletine bağlanır, ancak diğerleri zarda yanal olarak hareket eder.

KLİNİK KUTU 2-4

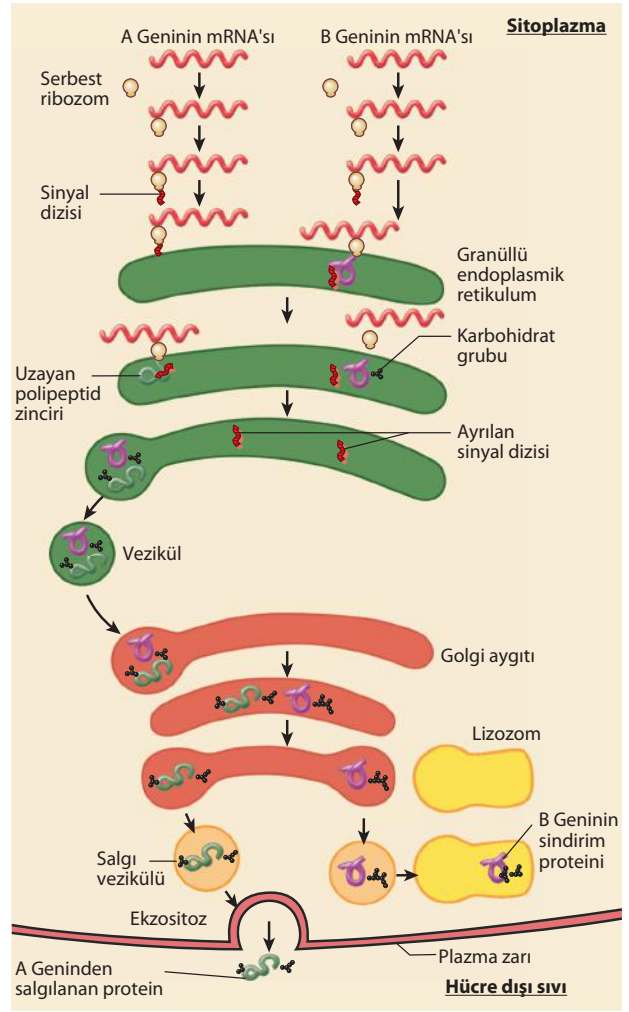
Hastalıkta Konneksinler

Konneksin geni etkisizleştirilmiş farelerde yapılan çalışmalardan ve insan konneksinlerindeki mutasyonların analizlerinden kaynaklanan veriler sayesinde konneksinlerin in vivo fonksiyonları ile ilgili kapsamlı bilgiler bulunmaktadır. Farelerdeki gen etkisizleştirme çalışmaları, konneksin genlerindeki delesyonların kalpteki elektrofizyolojik kusurlara ve ani kalp ölümlerine, dişilerde kısırlığa, anormal kemik gelişimine, karaciğerde anormal büyümeye, kataraktlara, işitme kaybına ve diğer anormalliklere yatkınlığa neden olduğunu göstermiştir. Bu ve diğer çalışmalardan elde edilen bilgiler, yaklaşık 20 farklı insan hastalığından sorumlu olduğu bilinen çeşitli konneksin mutasyonlarının tanımlanmasına izin vermiştir. Bu hastalıklar arasında Clouston sendromu (konneksin 30 (Cx30) kusuru) ve eritrokeratoderma variabilis (Cx30,3 ve Cx31) gibi çeşitli deri hastalıkları; kalıtsal sağırlık (Cx26, Cx30 ve Cx31); miyoklonik epilepsiye (Cx36) ve aterosklerozaya yatkınlık (Cx37); katarakt (Cx46 ve Cx50); idiyopatik atriyal fibrilasyon (Cx40); ve X'e bağlı Charcot-Marie-Tooth hastalığı (Cx32) sayılabilir. İlginç bir şekilde hastalığın hedefi olan dokuların her biri diğer konneksinleri de içermelerine rağmen, bu konneksinler hastalığın gelişiminde önemli olan konneksinlerin kaybını tam olarak telafi edemezler. Özgün konneksin kaybının hücre fizyolojisini hangi şekilde değiştirerek insanlardaki bu ve diğer hastalıklara yol açtığının anlaşılması, yoğun bir araştırma alanıdır.

Çoğu hücrenin çekirdeği, RNA bakımından zengin granül yığını içeren bir **çekirdekçik** (Şekil 2-1) taşır. Bazı hücrelerde, çekirdek bu yapıların birkaçını içerir. Çekirdekçikler büyüyen hücrelerde en belirgin ve çok sayıdadırlar. Bunlar, sitoplazmada bulunan ve proteinlerin sentezlendiği yapılar olan ribozomların sentez bölgesidir. Çekirdeğin içi, **çekirdek zarına** ya da **zarfına** (Şekil 2-1) tutturulmuş ince filamanlardan oluşan bir iskelete sahiptir. Çekirdek zarı çift katlıdır ve iki kat arasındaki boşluklar **perinükleer sisternalar** olarak adlandırılır. Zar sadece küçük moleküller için geçirgendir. Bununla birlikte, proteinlerin ve mRNA'nın taşınmasına izin veren **çekirdek por komplekslerini** de içerir.

ENDOPLAZMİK RETİKULUM VE GOLGİ AYGITI

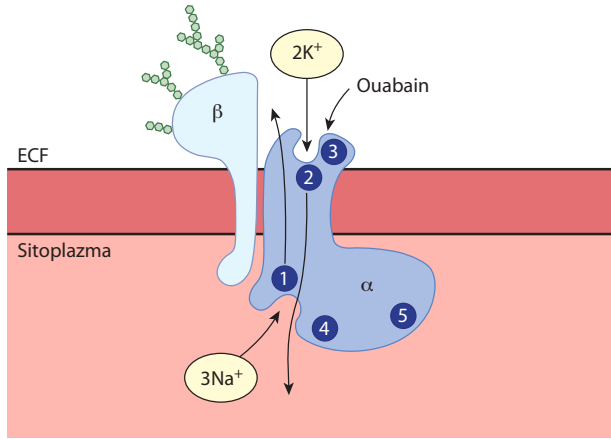
Endoplazmik retikulum, hücre sitoplazmasında bulunan bir dizi karmaşık tübüldür (Şekil 2-1 ve 2-8). Zarının iç kısmı, çekirdek zarının bir bölümü ile devam eder, dolayısıyla çekirdek zarının bu kısmı, endoplazmik retikulumun bir sisternasıdır. Tübul duvarları zardan yapılmıştır. **Kaba (granüllü) endoplazmik retikuluma**, ribozomlar zarın sitoplazmik tarafına bağlanırken, **düz (granülsüz) endoplazmik retikuluma** ribozomlar bulunmaz. Sitoplazmada serbest ribozomlar da bulunur. Granüllü endoplazmik retikulum, protein sentezi ve disülfid bağlarının oluşumu ile gerçekleşen polipeptit zincirlerinin ilk katlanması ile ilgilidir. Granülsüz endoplazmik retikulum, steroid salgılayan hücrelerde stero-



ŞEKİL 2-8 Granüllü endoplazmik retikulum ve protein translayonu. Haberci RNA ve ribozomlar translayon için sitoplazmada toplanır. Uygun sinyal peptidlerine sahip olan proteinler translayona başlar ve daha sonra translayonu tamamlamak için endoplazmik retikulum (ER) ile birleşirler. Ribozomların birleşmesi ER'un "granüllü" görünümüne neden olur. (Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*, 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2008, izniyle çoğaltılmıştır.)

id sentezi ve diğer hücrelerde detoksifikasyon süreçlerinin yeridir. Endoplazmik retikulumun modifiye bir formu olan sarkoplazmik retikulum, iskelet ve kalp kasında önemli bir rol oynar. Endoplazmik veya sarkoplazmik retikulum, özellikle Ca^{2+} iyonlarını izole edebilir ve sinyal molekülü olarak sitozole serbestlenmesine izin verebilir.

Ökaryotlardaki ribozomlar yaklaşık 22×32 nm'dir. Her biri bir büyük (60S) ve bir küçük (40S) alt birimden oluşur. Ribozomlar, birçok farklı protein ve en az üç ribozomal RNA içeren kompleks yapılarıdır. Protein sentezi bölgeleridir. Endoplazmik retikuluma bağlanan ribozomlar, tüm transmembran proteinleri, bir çok salgı proteinlerini ve **Golgi aygıtı**, lizozomlar ve endozomlarda depolanan proteinlerin çoğunu sentezler. Bu proteinler tipik olarak bir uçlarında hidrofobik bir **sinyal peptidine** sahiptir (Şekil 2-8). Bu proteinleri oluşturan polipeptit zincirleri, endoplazmik retikulu-



ŞEKİL 2-12 Na, K ATPaz. α alt ünitesinin hücre içi kısmı bir Na⁺ bağlayıcı bölgeye (1), bir fosforilasyon bölgesine (4) ve bir ATP bağlama bölgesine (5) sahiptir. Hücre dışı kısım bir K⁺-bağlama bölgesine (2) ve bir ouabain-bağlama bölgesine (3) sahiptir. (Horisberger JD, Lemas V, Kraehenbühl JP et al: Structure-function relationship of Na, K-ATPase, *Annu Rev Physiol.* 1991;53:565-584, izniyle çoğaltılmıştır)

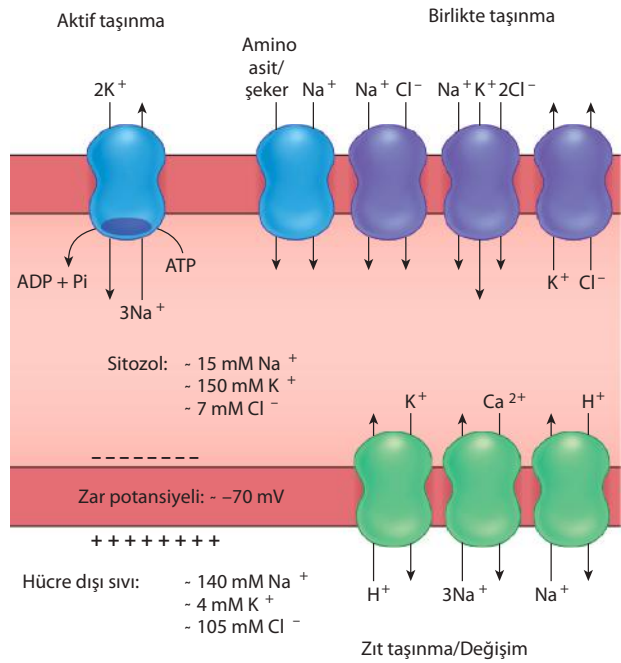
zamanda Na⁺, α alt birimine bağlandığında hücre dışında bir K⁺ bağlama bölgesi bulunur. ATP, Asp 376'ya aktarılan bir fosfat ile ADP'ye bağlanır ve dönüştürülür. Bu, proteinin şeklinde bir değişikliğe neden olur ve Na⁺'un hücre dışı sıvıya atılmasını sağlar. Daha sonra K⁺, hücre dışında α alt birimine bağlanarak onun defosforile olmasını ve önceki şekline geri dönmesini sağlayarak, K⁺'un sitoplazmaya geçmesini sağlar.

α ve β alt birimleri heterojendir ve şimdiye kadar α₁, α₂ ve α₃ alt birimleri ile β₁, β₂ ve β₃ alt birimleri tanımlanmıştır. α₁ izoformu bir çok hücrenin zarında bulunurken, α₂ kas, kalp, yağ dokusu ve beyinde bulunur, α₃ ise kalpte ve beyinde görülür. β₁ alt birimi yaygın dağılım gösterir, ancak bazı astrositlerde, iç kulağın vestibüler hücrelerinde ve hızlı kasılan glikolitik kaslarda yoktur. Hızlı kasılan kasla sadece β₂ alt birimlerini içerir. Na, K ATPaz'ın çeşitli dokularda farklı α ve β alt birimlerinin olması doku fonksiyonlarında ince ayar yapılmasına izin verir.

Hücrelerde normal olarak bulunan Na⁺ miktarı, pompayı doyurmak için yeterli değildir, bu nedenle Na⁺ miktarı artarsa, daha fazla dışarı pompalanır. Pompa aktivitesi, ikinci haberci moleküllerden (örneğin, cAMP ve diasilgliserol [DAG]) etkilenir. Tiroid hormonları, Na, K ATPaz moleküllerinin oluşumunu artıran genomik bir etki ile pompa aktivitesini artırır. Aldosteron da, muhtemelen ikincil bir etkiyle, pompa sayısını artırır. Böbrekteki dopamin, fosforilasyon aracılığı ile pompayı inhibe eder ve natriürezise neden olur. İnsülin, çok çeşitli mekanizmalarla pompa aktivitesini artırır.

SEKONDER AKTİF TAŞIMA

Birçok durumda, Na⁺'un aktif taşınması diğer maddelerin taşınmasıyla eşleşmiştir (**sekonder aktif taşıma**). Örneğin, ince bağırsaktaki mukozal hücrelerin luminal zarları Gikozun hücreye taşınmasını sağlayan bir simport proteinini içerir, bu protein sadece Na⁺ kendisine bağlandığında glukozu Na ile



ŞEKİL 2-13 Na⁺ ve K⁺'un aktif taşınmasının ana ikincil etkilerinin birleşik çizimi. Na, K ATPaz, ATP hidrolizinin kimyasal enerjisini Na⁺ için içe ve K⁺ için ise dışa doğru bir konsantrasyon farkının sürdürülmesi için kullanır. Konsantrasyon farklarının enerjisi zıt taşınma, birlikte taşınma ve zar potansiyelinin korunması için kullanılır. Bu farkların kullanan bazı birlikte taşınma ve zıt taşınma örnekleri gösterilmektedir.

birlikte aynı anda hücre içine taşır. Glukoz hücrelerden kana girer. Na⁺ için elektrokimyasal gradyan, Na⁺'un mukozal hücreden dışarıya, ECF'ya aktif transportu ile korunur. Diğer örnekler **Şekil 2-13**'te gösterilmiştir. Kalpteki Na, K ATPaz dolaylı olarak Ca²⁺ taşınmasını etkiler. Kalp kası hücrelerinin zarlarındaki bir antiport, normalde hücre hücre içi Ca²⁺'u, hücre dışı Na⁺ ile değiştirir.

Na⁺ ve K⁺'un aktif taşınması, vücuttaki enerjiyi en çok kullanan süreçlerden biridir. Ortalama olarak, hücrelerin kullandığı enerjinin yaklaşık %24'ü, nöronlarda ise %70'i bu süreç için harcanır. Bu nedenle Na⁺ ve K⁺'un aktif taşınması bazal metabolizmanın büyük bir bölümünü oluşturur. Bu enerji kullanımının önemli bir sonucu, hücrelerde elektrokimyasal gradyanın kurulmasıdır.

EPİTEL VE ENDOTELDEN TAŞINMA

Endotel hücreleriyle kaplı kan ve lenf damarlarının lümeninde olduğu gibi gastrointestinal sistem, pulmoner hava yolları, böbrek tübülleri ve polarize epitel hücreleri ile kaplı diğer yapılarda da maddeler hücrenin bir tarafından girer ve diğer tarafından çıkarlar. Bu, maddenin epitelin/endotelin bir tarafından diğer tarafına net hareketini sağlar. Transepitelyal/transendotelial taşınmanın gerçekleşmesi için, hücrelerin sıkı bağlantılarla bağlanması ve açıkça, zarlarının çeşitli böl-

DAG aynı zamanda bir ikincil habercidir, hücre zarında bulunur ve burada **protein kinaz C**'nin çeşitli izoformlarından birini aktive eder.

İKİNCİL HABERCİLER OLARAK SIKLIK NÜKLEOTİDLER

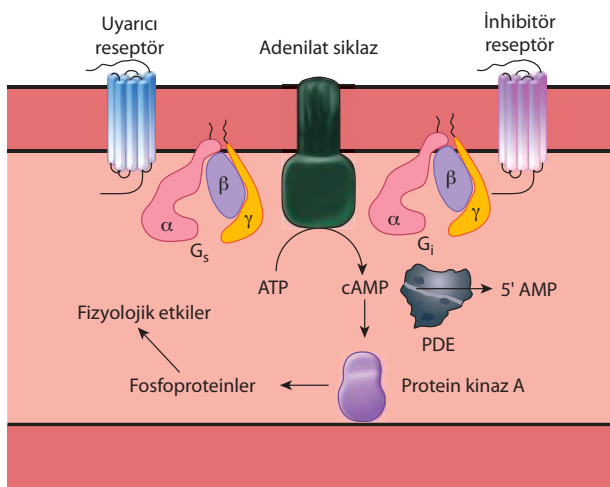
Bir başka önemli ikincil haberci, siklik adenosin monofosfattır (**siklik AMP veya cAMP**). cAMP, **adenil siklaz** enziminin etkisiyle ATP'den oluşturulur ve **fosfodiesteraz** enziminin etkisiyle fizyolojik olarak inaktif formu olan 5' AMP'ye dönüştürülür. cAMP, tıpkı protein kinaz C gibi, proteinlerin fosforilasyonunu katalize eden, biçimlerini ve aktivitelerini değiştiren siklik nükleotid bağımlı protein kinazlardan (**protein kinaz A, PKA**) birini aktive eder. Ek olarak, PKA'nın aktif katalitik alt ünitesi, çekirdeğe doğru hareket eder ve **cAMP'ye yanıt veren eleman bağlayıcı proteini (CREB)** fosforile eder. Bu transkripsiyon faktörü daha sonra DNA'ya bağlanır ve bir dizi genin transkripsiyonunu değiştirir.

Adenilil siklaz, 12 transmembran bölgesi ile zara bağlı bir proteindir. Bu enzimin on izoformu tanımlanmıştır ve her biri cAMP yolunun, özel doku ihtiyaçlarına göre uyarılmasına izin veren farklı düzenleyici özelliklere sahip olabilir. Uyarıcı heterotrimerik G proteinlerinin (Gs) adenil siklazı aktive ederken, inhibitör heterotrimerik G proteinlerinin (Gi) inaktive etmesi dikkati çekmektedir (**Şekil 2-18**). Ek olarak, adenil siklazın çeşitli izoformlarının kalmodulin tarafından uyarılmasında olduğu gibi, fosfolipaz C ve adenil siklaz sistemleri arasında da karşılıklı bir etkileşim bulunmaktadır. Son olarak, protein kinaz A ve protein kinaz C'nin etkileri çok geniş bir yelpazeye sahiptir ve aynı zamanda doğrudan veya dolaylı olarak adenil siklazın aktivitesini de etkileyebilir. G proteinleri ve adenil siklazların aktivasyonu arasındaki yakın ilişki, cAMP üretiminin uzamsal düzenlenmesini de sağlar. Tüm bu olaylar ve diğerleri, hücrede belirli

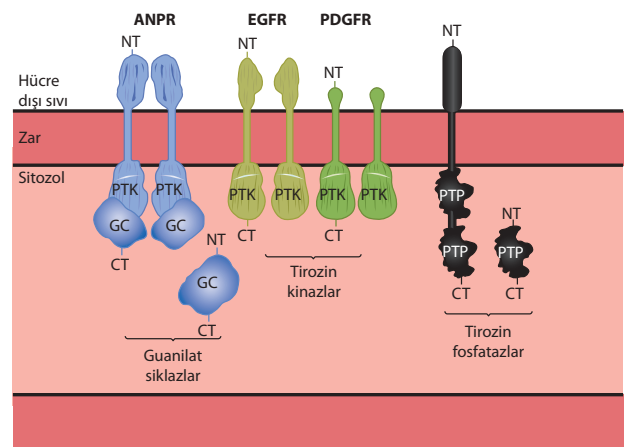
bir fizyolojik sonuç elde etmek için cAMP yanıtının hassas bir şekilde ayarlanmasını sağlar.

İki bakteriyel toksin, G proteinleri aracılığı ile adenil siklaz üzerinde önemli etkiye sahiptirler. **Kolera toksininin** A alt ünitesi, Gs'in α alt ünitesinin ortasındaki bir arjinin kalıntısına ADP ribozunun transferini katalize eder. Bu, GTPaz aktivitesini inhibe ederek, adenil siklazın daha uzun süreli uyarılmasını sağlar. **Boğmaca toksini (Pertussis toksini)**, Gi'nin α alt ünitesinin karboksil terminalinin yakınındaki bir sistein kalıntısının ADP-ribozilasyonunu katalize eder. Bu Gi'nin işlevini engeller. Bu değişimlerin hastalığındaki etkilerine ek olarak, her iki toksin de G protein fonksiyonu ile ilgili temel araştırmalar için kullanılmaktadır. Forskolin bileşiği de enzim üzerine doğrudan bir etki ile adenil siklaz aktivitesini uyarır ve adenil siklaz / cAMP'nin hücre fizyolojisine katkısını değerlendirmek için araştırmalarda yaygın olarak kullanılır.

Fizyolojik önem taşıyan bir başka siklik nükleotid, **siklik guanosin monofosfattır (siklik GMP veya cGMP)**. Görme duyusunda cGMP, hem basil hem de koni hücrelerinde önemli işlevlere sahiptir. Ek olarak, cGMP ile düzenlenen iyon kanalları vardır ve cGMP, cGMP'ye bağlı kinazı aktive ederek bir dizi fizyolojik etki üretir. Guanil siklazlar, cGMP'nin oluşumunu katalize eden bir enzim ailesidir. İki formda bulunurlar (**Şekil 2-19**). Formlardan biri, reseptör olan hücre dışı bir amino bölümüne, tek bir transmembran bölgesine ve guanil siklaz katalitik aktivitesine sahip sitoplazmik bir kısma sahiptir. Bu tipte çeşitli guanil siklazlar tanımlanmıştır. İki tanesi atriyal natriüretik peptit (ANP) reseptörleridir ve bir üçüncüsü bir *Escherichia coli* enterotoksine ve gastrointestinal polipeptid olan guanine ile bağlanır. Guanil siklazın diğer formu, çözünülebilir, hem içerir ve zara bağlı değildir. Hücre içi enzimin çeşitli izoformları var gibi görülmektedir. Nitrik oksit (NO) ve NO-içeren bileşikler ile aktive edilirler.



ŞEKİL 2-18 cAMP sistemi. Adenil siklazın aktivasyonu ATP'nin cAMP'ye dönüşümünü katalize eder. Siklik AMP, proteinleri fosforile eden ve fizyolojik etkiler üreten protein kinaz A'yı aktive eder. Uyarıcı kimyasallar, uyarıcı reseptörlere bağlanır ve G_s yoluyla adenil siklazı aktive eder. Inhibitör kimyasallar inhibitör reseptörler ve Gi aracılığı ile adenil siklazı inhibe eder.

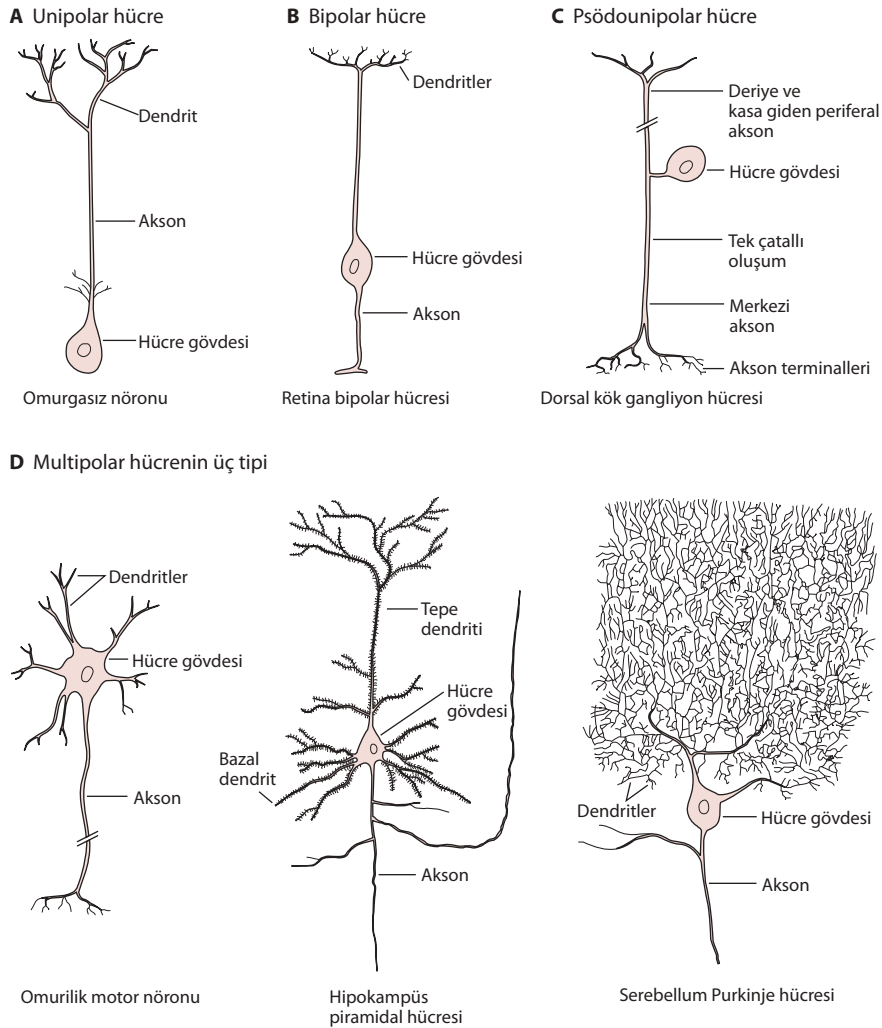


ŞEKİL 2-19 Guanil siklazlar, tirozin kinazlar ve tirozin fosfatazlarının şematik görünümü. NT, her proteinin amino (NH₂) terminalini ve CT ise karboksil terminalini belirtir. Tek tek moleküller şöyledir: ANP, atriyal natriüretik peptit; GC, guanil siklaz bölgesi; EGFR, epidermal büyüme faktörü reseptörü; PDGFR, trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü; PTK, protein tirozin kinaz bölgesi (PTK, guanil siklazda aktif değildir); PTP, tirozin fosfataz bölgesi.

hücrenin kalınlaştığı **akson tepeciği** adı verilen bölgeden köken alır. Aksonun ilk kısmı **başlangıç segmenti** olarak adlandırılır. Aksonlar presinaptik terminallere ayrışır, bunların her biri **sinaptik buton** olarak da adlandırılan boğumlara dönüşür. Bu kısımlarda içerisinde bu sinirlerin salıverdiği sinaptik transmitterlerin depolandığı granül veya veziküller bulunur. Hücre gövdelerinden ayrılan uzantıların sayısına göre nöronlar **unipolar**, **bipolar**, **psödounipolar** ve **multi-polar** olmak üzere alt sınıflara ayrılır (**Şekil 4-3**).

Nöronun kısımları için kullanılan bu konvansiyonel terminoloji spinal motor nöronlar ve internöronlar için genel olarak geçerli bir şekilde kullanılabilir. Fakat sinir sisteminde bulunan diğer tip nöronlar için “dendrit” ve “akson” bakımından problem vardır. Fonksiyonel yönden, nöronların

genelde 4 önemli bölgesi vardır: (1) reseptör veya dendritik bölge, sinaptik bağlantılar tarafından oluşturulan çoklu lokal potansiyel değişiklikleri entegre edilir; (2) iletilen aksiyon potansiyellerinin oluşum yeri (spinal motor nöronlarda başlangıç segmenti, kutanöz duysal nöronlarda Ranvier boğumu); (3) iletilen impulsları sinir uçlarına aktaran sinir uzantıları ve (4) sinir uçları, aksiyon potansiyelleri ile uyarı sonucu sinaptik transmitterlerin salıverildiği yer. Hücre gövdesi genelde aksonun dentirik sonlanma kısmında yer alır, ancak aksonun içinde (ör. iştme nöronları) veya aksonun bir kenarına yapışık olabilir (ör. derideki nöronlar). Hücre gövdesinin farklı biçimlerde olabilen bu lokalizasyonunun dendritik bölgenin reseptör, aksonun ise ileti fonksiyonu görmesi üzerine bir etkisi yoktur.



ŞEKİL 4-3 Memeli sinir sisteminde yer alan bazı nöron tipleri. (A) Unipolar nöronların bir uzantısı vardır, bu uzantının farklı kısımları algılama yüzeyi ve salıverme terminali olarak fonksiyon görür. (B) Bipolar nöronlar özelleşmiş uzantılara sahiptir: Hücreye bilgi taşıyan bir dendrit ve hücreden periferik bilgi ileten bir akson. (C) Bazı duysal nöronlar psödounipolar hücreler olarak bilinen bipolar nöronların bir alt sınıfına aittir. Hücre geliştikçe, tek olan uzantı ikiye ayrılır ve bu uzantıların her biri akson fonksiyonu yapar. Bunlardan biri deri veya kasa, diğeri ise spinal korda gider. (D) Multipolar hücrelerin bir aksonu ve çok sayıda dendriti vardır. Örnekler arasında motor nöronlar, apeks ve bazalinde dendritleri olan hipokampal piramidal hücreler ve tek bir düzlemde yüksek sayıda dendritik ağacı olan serebellar Purkinje hücreleri yer almaktadır. (A ve B Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ (editors): *Principles of Neural Science*, 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2013; C, Ramón y Cajal S: *Histology*, 10th edition. Baltimore: Wood; 1933 izniyle çoğaltılmıştır.)

TABLO 4-1 Memeli sinir lifi tipleri.

Lif Tipi	Fonksiyon	Lif Çapı (µm)	İleti Hızı (m/s)	Diken Süresi(ms)	Mutlak Dönem Refrakter (ms)
Aα	Propriosepsiyon; somatik motor	12–20	70–120		
Aβ	Dokunma, basınç	5–12	30–70	0,4–0,5	0,4–1
Aγ	Kas içicikleri için motor	3–6	15–30		
Aδ	Ağrı, ısı	2–5	12–30		
B	Pregangliyonik otonomik	< 3	3–15	1,2	1,2
C, Dorsal kök	Ağrı, sıcaklık	0,4–1,2	0,5–2	2	2
C, Sempatik	Postgangliyonik sempatik	0,3–1,3	0,7–2,3	2	2

anesteziklere duyarlılıklar da farklıdır. Bu durum hem klinik hem de fizyolojik önem arz eder. Örneğin, lokal anestezikler dokunma duyusuyla alakalı grup A liflerini etkilemeden önce grup C liflerinde iletiyi baskılar (**Klinik Kutu 4-2**).

Ters olarak, bir sinir üzerine basınç uygulanması büyük çaplı motor, dokunma ve basınç liflerinde iletiyi ortadan kaldırırken ağrı duyusu neredeyse hiç etkilenmez. Bu tip durumlar kolu, başının altında olarak uzun süre uyuyan ve bu durumda kolundaki sinirler komprese olan kişilerde bazen ortaya çıkar.

NÖROTROFİNLER: FONKSİYON VE RESEPTÖRLERİ

Nöronların sağ kalım ve gelişimleri için gerekli olduğu tespit edilen çok sayıda protein mevcuttur. Bu **nörotrofinlerin** bazıları, nöronun inerve ettiği kas veya diğer yapıların ürünüdür ancak MSS'dekilerin pek çoğu astrositler tarafından üretilir. Bu proteinler sinir uçlarında bir reseptöre bağlanır. Buradan hücre içine alınarak retrograd transport ile hücre gövdesine taşınan bu nörotrofinler, nöronun gelişimi, büyümesi ve yaşaması ile alakalı etkileri olan proteinlerin sentezine yardım ederler. Nöronlarda üretilen nötrtrofinler ise anterograd olarak sinir ucuna taşınır ve postsinaptik nöronun yapısal bütünlüğünü destekleyici etki gösterirler.

İlk keşfedilen nörotrofin, sinir büyüme faktörüdür (NGF). Bir protein olan NGF sempatik ve bazı duysal nöronların gelişmesi ve yaşamını devam ettirmesi için gereklidir. Aralarında insanın da yer aldığı geniş bir hayvan türünde

mevcut olan NGF çeşitli dokularda mevcuttur. Bu faktörün yapısı iki α, iki β ve 2 γ alt ünitesinden oluşur. β alt üniteleri, her biri 13,200 Da moleküler ağırlığında, bu faktörün sinir büyütme aktivitesinin tamamından sorumlu iken α alt ünitesi tripsin-benzeri aktiviteye sahiptir, γ alt üniteleri serin proteazlardır. Proteazların fonksiyonu bilinmemektedir. NGF'nin

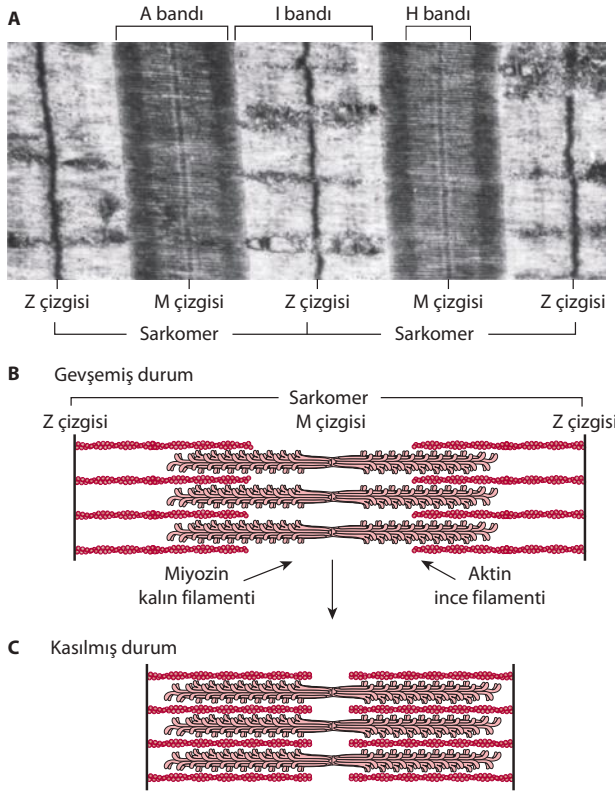
KLİNİK KUTU 4-2

Lokal Anestezi

Lokal veya bölgesel anestezi, duysal ve motor nöronlarda aksiyon potansiyeli iletimini engellemek için kullanılır. Bu genelde hücre membranındaki voltaj-kapılı Na⁺ kanallarının blokajı ile gerçekleşir. Bu blokaj nöronun elektriksel uyarılabilirlik eşiğinde giderek bir artış, aksiyon potansiyeli çıkıcı fazının yükselme hızında bir düşüş ve aksiyon iletim hızında bir yavaşlama ile gerçekleşir. İki ana sınıf lokal anestezik mevcuttur: **ester-yapılı** (ör. **kokain**, **prokain**, **tetrakain**) veya **amid-yapılı** (ör. **lidokain**, **bupivakaine**). Ester veya amid yapısına ilave olarak, bütün lokal anestezikler bir aromatik bir de amin grubu ihtiva ederler. Bu aromatik grubun yapısı ilacın hidrofobik özelliklerini belirler. Amin grubu, lokal anestezinin etkisinin başlama zamanı ve etki gücünü belirler. Bu ilaçları santral (ör. **epidural**, **spinal anestezi**) veya periferik sinirlerin etrafına uygulamak, bu sinirde sinyal iletim trafiğini hızlı, kalıcı olmayan bir şekilde ve neredeyse tamamen engelleyerek cerrahi veya diğer potansiyel zarar verici girişimlerin ağrı tetiklemeksizin gerçekleştirilmesine imkan verir. Kokain (coca bitkisi şurubundan, *Erythroxylum coca*) lokal anestezik özelliklere sahip olduğu keşfedilen ilk kimyasaldır ve hala doğal kökenli tek lokal anestezik maddedir. 1860 yılında, Albert Niemann bu kimyasalı izole etti, tadına baktı ve dilinde bir hissizleştirmeye yol açtığını rapor etti. Lokal anaestezik olarak kokainin ilk klinik kullanımı 1886 yılında Carl Koller tarafından topikal oftalmik anestezik olarak gerçekleştirildi. Bağımlılık yapıcı ve toksik etkileri nedeniyle diğer lokal anesteziklerin geliştirilme arayışları teşvik edildi. 1905 yılında, kokainin ilk uygun alternatifi olarak prokain sentezlendi. Nosiseptif lifler (miyelinsiz C lifleri) lokal anesteziklerin bloklayıcı etkilerine en duyarlı olan sinir lifi tipidir. Anestezik etkiyi sırasıyla ısı, dokunma ve derin basınç duyularının kaybı takip eder. Motor sinir lifleri lokal anesteziklerin etkilerine en dirençli liflerdir.

TABLO 4-2 Duysal sinir liflerinin sayısal sınıflandırılması.

Sayı	Kaynak	Lif Tipi
Ia	Kas içicği, anulospiral sonlanma	Aα
Ib	Golgi tendon organ	Aα
II	Kas içicği, çiçek püskülü sonlanmaları; dokunma, basınç	Aβ
III	Ağrı ve soğuk reseptörleri; bazı temas reseptörleri	Aδ
IV	Ağrı, ısı ve diğer reseptörler	C



ŞEKİL 5-2 İskelet kası sarkomeri. (A) İnsan gastrokne-mius kasının elektron mikrografı (x 13,500). Sarkomer, isimlendirilmiş bantlar ve çizgilerle gösterilmiştir. (GM Walker and GR Schrod't'un izniyle kullanılmıştır). (B) Gevşemiş bir iskelet kasında ince (aktin), kalın (miyozin) filamentler ve Z çizgilerinin düzenlenmesi. (C) Kasılmış olan iskelet kasında ince, kalın filamentler ve Z çizgilerinin düzenlenmesi. Kasılma sırasında yan yana olan kalın ve ince filamentler kayarken Z çizgilerinin birbirine yaklaştığına dikkat ediniz. Kalın ve ince filamentlerin boyutları değişmez.

dizisi A bantının dışına doğru ve daha az yoğun boyanan I bantlarının içine uzanır. A bantlarının orta kısmındaki açık renkli H bantları, kas gevşediği zaman ince filamentlerin kalın filamentlerle üst üste gelmediği bölgelerdir. Z hatları ince filamentlerin çapa atmasına müsaade eder. A bantından alınan enine bir kesit elektron mikroskobu altında incelenirse, her bir kalın filamentin düzenli altıgen bir kalıp halinde altı ince filament ile çevrelendiği görülür.

Kasta bulunan miyozin formu, iki globüler baş ve uzun bir kuyruktan oluşan miyozin-II'dir. Miyozin moleküllerinin başları aktin ile çapraz köprüler oluşturur. Miyozin, ağır ve hafif zincirler içerir; başları hafif zincirlerden ve ağır zincirlerin amino uç kısımlarından yapılmıştır. Bu başlar bir aktin-bağlama bölgesi ve ATP'yi hidrolize eden bir katalitik bölge içerir. Miyozin molekülleri, sarkomerlerin merkezine her iki tarafında simetrik olarak dizilir ve bu diziliş yalancı-H bölgesinin açık renkli alanlarını oluşturur. M çizgisi, her bir kalın filamentteki miyozin moleküllerinin kutuplarının ter-

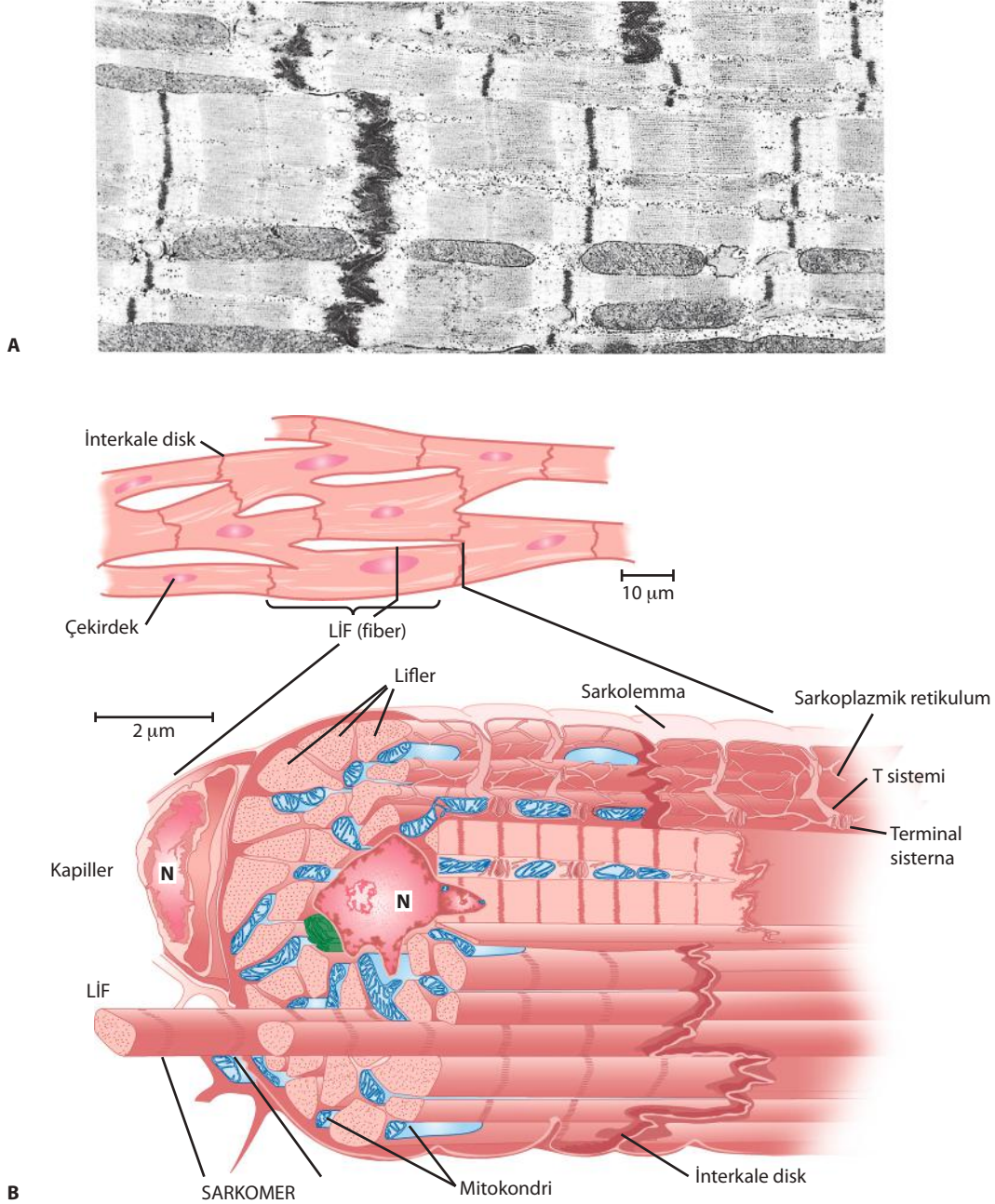
sine çevrildiği yerdir. Bu noktalarda kalın filamentleri uygun dizilişte tutan ince çapraz bağlantılar bulunur. Her kalın filament birkaç yüz miyozin molekülünü içerir.

İnce filamentler uzun bir çift sarmal oluşturan iki aktin zincirinden yapılmış polimerlerdir. Tropomiyozin molekülleri aktinin iki zinciri arasındaki olukta bulunan uzun filamentlerdir. Her ince filament 300-400 aktin molekülünü ve 40-60 tropomiyozin molekülünü içerir. Troponin molekülleri, tropomiyozin molekülleri boyunca aralıklarla yerleştirilmiş küçük globüler birimlerdir. Üç troponin alt biriminden her birinin özgül bir işlevi vardır: Troponin T, troponin bileşenlerini tropomiyozine bağlar, troponin I, miyozinin aktin ile etkileşimini inhibe eder ve troponin C, kasılmayı başlatmada yardımcı olan Ca^{+2} için bağlanma bölgelerini içerir.

İskelet kası işlevinde önemli olan bazı ek yapısal proteinler de **aktinin**, **titin** ve **desmin**dir. Aktinin, aktini Z çizgisine bağlar. Titin, Z çizgilerini M çizgilerine bağlar ve sarkomer için iskelet sağlar. Kasın esnekliğini sağlayan iki tip katlanmış alan içerir. Başlangıçta kas gerildiğinde alanların katlanmamış olmasına bağlı olarak nispeten az direnç vardır ancak gerimin daha fazla artmasıyla sarkomer yapılarını koruyan hızlı bir direnç artışı olur. Desmin plazma zarındaki Z çizgilerine bağlanarak kısmen Z çizgilerinin yapısına eklenir. Bu yapısal bileşenler ile ilişkili bazı kas bozuklukları, **Klinik Kutu 5-1**'de açıklanmaktadır. Tanımlanan proteinler kas yapısında/işlevinde önemli olmalarına rağmen, hiçbir şekilde kapsamlı bir listeleri bulunmamaktadır.

SARKOTÜBÜLER SİSTEM VE DİSTROFİN-GLİKOPROTEİN KOMPLEKSİ

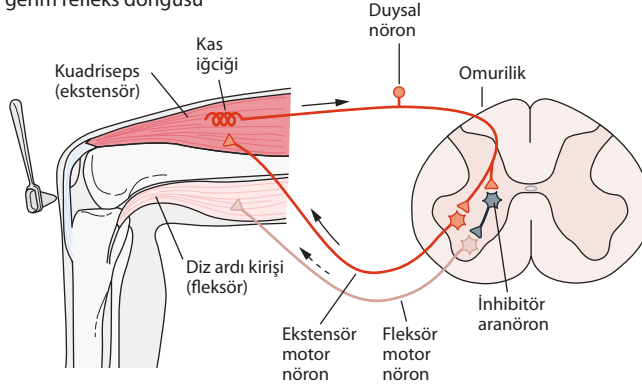
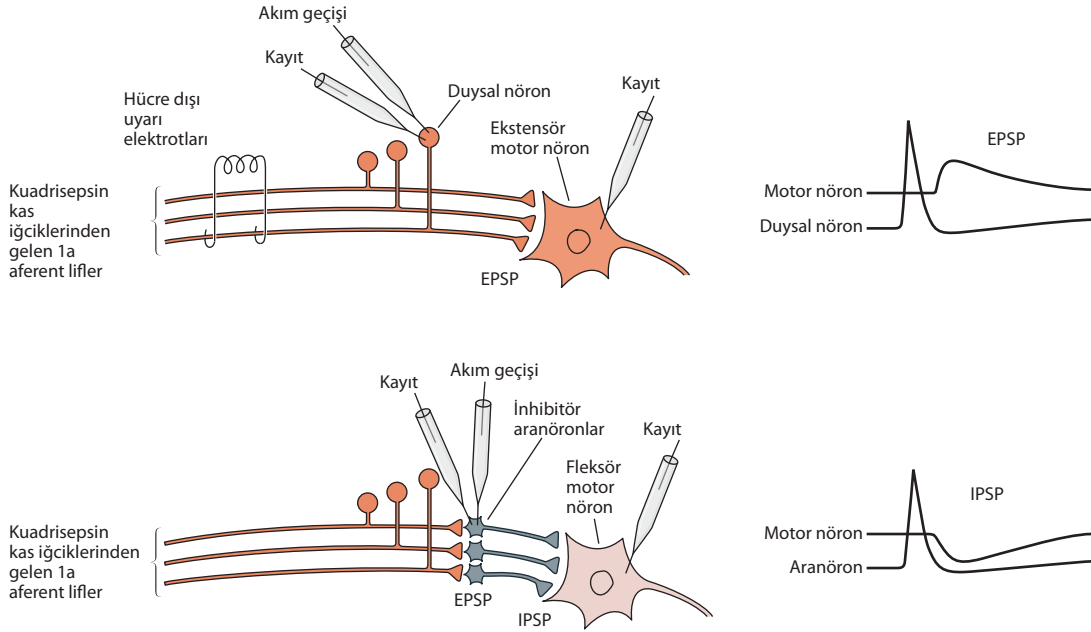
Kas lifleri elektron mikrograflarında, veziküller ve tübüller olarak görünen zarlardan meydana gelen yapılar tarafından çevrelenmiştir. Bu yapılar, **T sistemi** ve **sarkoplazmik retikulumdan** meydana gelen **sarkotübüler sistemi** oluşturur. Kas lifinin sarkolemması ile devamlılık gösteren transvers tübüllerin T sistemi, birbirinden ayrı kas lifleri tarafından delinen bir ızgara oluşturur (Şekil 5-1). T sisteminin iki tabakası arasındaki boşluk, hücre dışı alanın bir uzantısıdır. Liflerin her birinin etrafında düzensiz bir perde oluşturan sarkoplazmik retikulumun, A ve I bantları arasındaki kavşaklarda, T sistemi ile yakın temasta olan genişlemiş terminal sisternaları vardır. Bu temas noktalarında merkezi T sisteminin her iki yanındaki sarkoplazmik retikulum sisternaları ile birlikte düzenlenen sistemi tanımlamak için **triad** terimi kullanılır. Sarkolemma ile devam eden T sistemi, aksiyon potansiyelinin hücre zarından kas içindeki tüm miyofibrillere hızlı şekilde iletilmesi için bir yol sağlar. Sarkoplazmik retikulum önemli bir Ca^{+2} deposudur ve ayrıca kas metabolizmasına katılır. Büyük **distrofin** proteini, ince aktin filamentlerini, sitoplazmadaki daha küçük proteinler olan **sintrofinler** aracılığıyla sarkolemmadaki transmembran proteini olan **β -distroglükana** bağlayan bir çubuk oluşturur. β -Distroglükana, ekstraselüler



ŞEKİL 5-11 Kalp kası. (A) Kalp kasının elektron mikroskobu. A-I bölgelerinin Şekil 5-2'de gösterilen iskelet kası EM'si ile benzerliğine dikkat ediniz. Kaba kalın çizgiler interkale disklerdir ve işlevi Z çizgilerine benzer ancak hücre zarlarında bulunurlar ($\times 12,000$). **(B)** Kalp kasının ışık mikroskobu (yukarıda) ve elektron mikroskobunda (aşağıda) resmedilmiş görünümü. Yine iskelet kası ile benzerliklerine dikkat ediniz. N, çekirdek. (Bloom W, Fawcett DW: *A Textbook of Histology*, 10th ed. Saunders, 1975; B, Reproduced with permission from Braunwald E, Ross J, Sonnenblick EH: Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. *N Engl J Med*. 1967 Oct 12; 277(15):794-800, izniyle çoğaltılmıştır.)

membran potansiyelini; hücre dışı Na^+ konsantrasyonundaki değişiklikler de aksiyon potansiyelinin büyüklüğünü etkiler. İlk hızlı depolarizasyon ve aşma (faz 0), sinir ve iskelet kasındaki olduğu gibi voltaj-kapılı Na^+ kanallarının açılmasına bağlıdır (Şekil 5-13). İlk hızlı repolarizasyon (faz 1), Na^+ kanallarının kapanması ve bir tip K^+ kanalının açılmasından kaynaklanır. Sonraki uzamış plato (faz 2), voltaj-kapılı Ca^{+2} kanallarının daha yavaş fakat uzun süreli açılmasına bağlı-

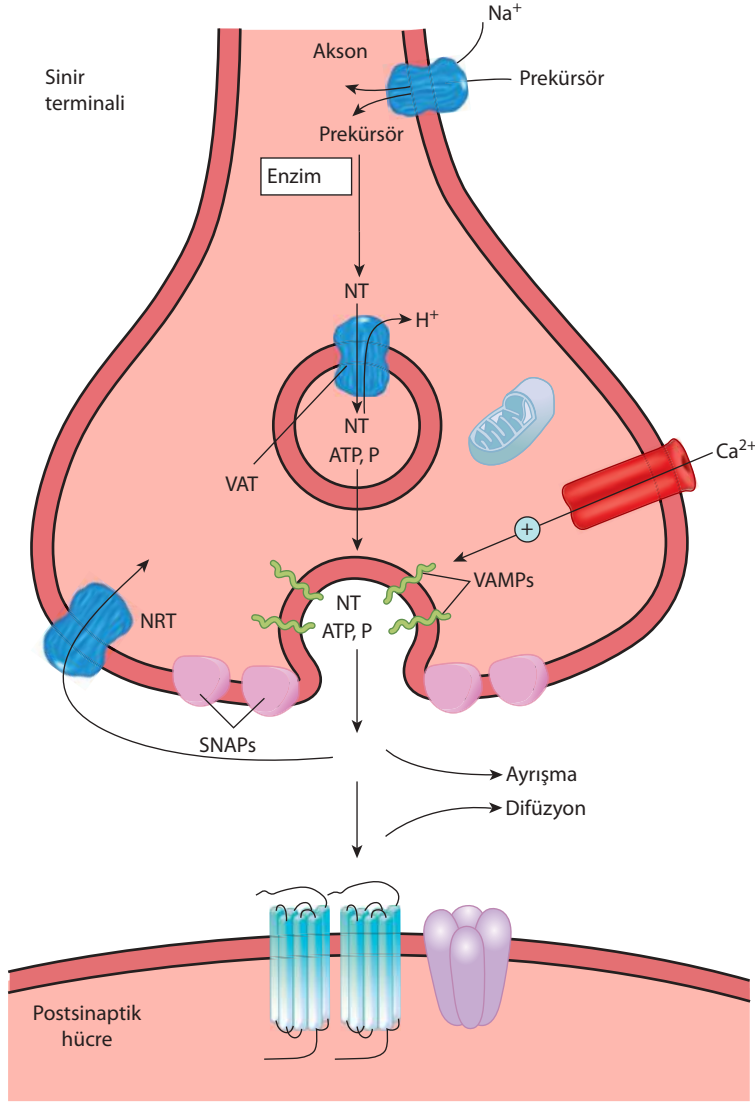
dır. İstirahat membranı potansiyeline (faz 4) ait son repolarizasyon (faz 3), Ca^{+2} kanallarının kapanmasına ve farklı K^+ kanallarından K^+ çıkışının yavaş, gecikmeli artışına bağlıdır. Kardiyak miyositler en az iki tip Ca^{+2} kanalı (T ve L tipi) içerir; Ca^{+2} akımı çoğunlukla daha yavaş L-tipi Ca^{+2} kanallarının açılmasına bağlıdır. Bu kanalların herhangi birinde mutasyonlar veya işlev kaybı, kalbin ciddi patolojilerine yol açar (Klinik Kutu 5-5).

A Diz çekme için gerim refleksi döngüsü**B** Refleks devresindeki hücrelerde kayıt yapmak için kurgulanan deneysel düzenek

ŞEKİL 6-2 Gerim refleksine aracılık eden uyarıcı ve inhibe edici sinaptik bağlantılar, MSS içindeki tipik döngülerin bir örneğini oluştururlar. (A) Kuadriseps kasının gerim reseptör duyu nöronu, aynı kasın ekstensör motor nöronuyla ve antagonist kasları inerve eden fleksör motor nöronlara projeksiyon yapan inhibitör ara nöronlarla eksitator bağlantı yapar. **(B)** Ekstensör motor nöronun uyarı ve inhibisyonunu araştırmaya yönelik deneysel kurgu. Üstteki panel, ekstensör motor nörondaki EPSP'yi ortaya çıkaran iki yaklaşımı göstermektedir. Bu yaklaşımlar, duysal nöronun hücre gövdesi içine yerleştirilen elektrot aracılığıyla intrasölüler akım geçişini ve hücre dışı elektrotlar kullanılarak tüm 1a aferent sinir liflerinin elektrikselsel uyarımını içermektedir. Altındaki panel ise, fleksör motor nörondaki IPSP'ye neden olan inhibitör ara nöron aracılığıyla akım geçişini göstermektedir. (Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York, NY:McGraw-Hill; 2000, izniyle çoğaltılmıştır.)

getirir. Depolarizasyon seviyesi eşik voltaja ulaştığı zaman bir aksiyon potansiyel ortaya çıkar. Bir nöronun pasif membran özellikleri (zaman sabiti ve uzunluk sabiti) postsinaptik potansiyellerin birikme ve bir aksiyon potansiyel oluşturma yeteneğini etkiler (Şekil 6.3). Zaman sabiti sinaptik potansiyelin zaman seyrini belirler, ayrıca tek bir presinaptik nöron tarafından oluşturulan ve art arda gelen EPSP'lerin neden olduğu depolarizasyon genliğini etkileyebilir. Zaman sabiti ne kadar uzunsa, iki potansiyelin birikme ve bir aksiyon

potansiyel oluşturma olasılığı o kadar yüksektir. Bir EPSP sönmeden önce ikinci bir EPSP ortaya çıkarsa iki potansiyel postsinaptik nöronunda bir aksiyon potansiyel indüklemek üzere sumasyon oluşturabilir (zamansal sumasyon). Bir nöronun uzunluk sabiti, pasif olarak yayıldığı sürece depolarize edici akımların azalma derecesini belirler. Ayrıca spasyal (uzamsal) sumasyon olarak adlandırılan süreçte iki presinaptik nöron tarafından oluşturulan EPSP'lerin genliğini etkileyebilir. Bir nöron büyük bir uzunluk sabitine sahipse, nöron



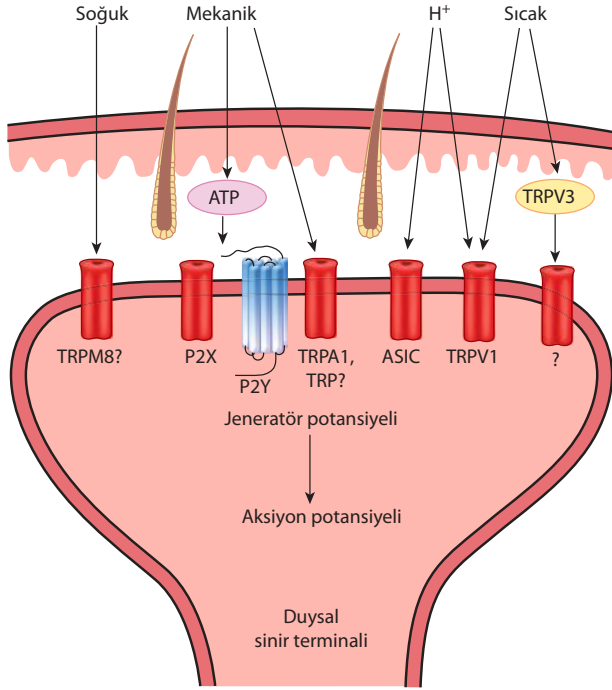
ŞEKİL 7-1 Nöronal sinapta biyokimyasal olaylar. Şekil, nörotransmisyon süreciyle ilgili ortak basamakları göstermektedir. 1. Basamak: Bir nörotransmitter öncüsünün hücreye alınması. 2. Basamak: Nörotransmitterin biyosentezi. 3. Basamak: Nörotransmitterin vezikül taşıyıcısıyla sinaptik veziküle alınması. 4. Basamak: Bir aksiyon potansiyeli kalsiyum girişini başlatır, bu da veziküllerin membran yüzeyiyle kaynaşmasına ve nörotransmitterin ve ko-transmitterlerin sinaptik yarığa serbestlenmesine neden olur. Bu basamak sinaptozom-aracılı proteinleri (SNAPs) ve vezikül-aracılı membran proteinleri (VAMP'lar) içerebilir. 5. Basamak: Nörotransmitter G-protein kenetli reseptörler veya postsinaptik hedefin membranı (bir nöron, düz kas, iskelet kası veya bez) üzerindeki iyonotropik reseptörler üzerine etki eder. 6. Basamak: Nörotransmitter etkisi sinaptan difüze edilerek sonlandırılır, sinir terminaline geri alınır veya enzimatik yıkıma uğratılır. Bu basamaklara ilişkin spesifik iletim metin içinde kolinerjik, adrenerjik ve serotonerjik sinapslarda detaylandırılmıştır.

Çoğu nörotransmitter salgılandıktan sonra, hızlı bir şekilde yüksek afiniteli, Na^+ bağımlı bir zar taşıyıcısı aracılığıyla sinir terminalinin sitoplazmasına geri alınır. Geri alım, nörotransmitterlerin etkisini sonlandırmak için önemli bir mekanizmadır; inhibe edilirse, nörotransmitterin etkisinin uzaması klinik veya patolojik sonuçlara neden olabilir. Örneğin, bazı antidepresan ilaçlar, amin taşıyıcıların geri alımını engellerlerdir. Eğer glutamatin nöronlara ve gliaya geri alımı engellenirse (ör. iskemi veya anoksi sırasında), bu durum hücre ölümüne neden olabilir. Çünkü glutamat, aşırı stimülasyonla hücreleri öldürebilen bir eksitotoksindir (**Klinik Kutu 7-1**).

■ BAŞLICA NÖROTRANSMİTERLER

GLUTAMAT

Glutamat, MSS'deki başlıca uyarıcı nörotransmitterdir. Sinir ucundan sinaptik yarığa salgılanan glutamat, glutamat geri alım taşıyıcısı aracılığıyla gliyaya aktarılır ve burada glutamin sentetaz enzimiyle glutamine dönüştürülür (**Şekil 7-3**). Glutamin daha sonra sinir terminaline difüze olur ve burada glutaminaz tarafından tekrar glutamata hidrolize edilir. Taşıyıcı, glutamati sinir terminaline de geri alır. Nöronlarda



ŞEKİL 8-2 Derideki nosiseptif miyelinsiz sinir terminali üzerindeki reseptörler. Nosiseptif uyaranlar (ör. ısı) bazı reseptörleri doğrudan uyaran enerjisinin reseptörler ile transdüksiyonuna (ör. geçici reseptör potansiyeli (TRP) kanalı TRPV1) bağlı olarak veya dolaylı olarak keratinositler üzerindeki TRP kanallarının (ör. TRPV3) aktivasyonu ile aktive edebilirler. Nosiseptörler (ör. mekanoreseptörler) ara moleküllerin (ör. ATP) salınımı ile de aktiflenebilirler. ASIC, aside duyarlı iyon kanalı; P2X, iyonotropik purinoseptör; P2Y, G proteinle eşleşmiş purinerjik reseptör.

verici bir uyaranla ilişkili olan donuk, yoğun, yaygın ve hoşagitmeyen bir histir.

Zarar verici termal, mekanik, veya kimyasal uyaranlar nosiseptif sinir terminalleri üzerindeki iyonotropik veya G proteini ile eşleşmiş reseptörleri (GPCR'ler) aktifler (Şekil 8-2). Geçici reseptör potansiyeli (TRPV1) reseptörleri yoğun ısı, asitler ve kimyasallar (ör. kapsaisin) tarafından aktiflenir. Zarar verici mekanik, soğuk ve kimyasal uyaranlar TRPA1 reseptörlerini aktifler. Asite duyarlı iyon kanalı (ASIC) reseptörleri fizyolojik sınırlar içindeki pH değişiklikleri ile aktiflenir. Bazı uyaranlar sinir sonlanımı üzerindeki reseptörleri aktifleyen ara moleküllerin salınımını yapar; nosiseptif mekanik reseptörlerin uyarılması purinerjik (P2X, P2Y) reseptörler üzerine etki eden adenosin trifosfatın (ATP) salınımını yapar. Tirozin reseptör kinaz A (TrkA) doku hasarı ile salınan sinir büyüme faktörü (NGF) tarafından aktiflenir. Sinir sonlanımları doku yaralanmasına bağlı serbestlenen immün mediyatörlere yanıt veren reseptörlere sahiptir (inflamatuvar ağrı); bunlar B₁ ve B₂ reseptörlerini (bradikinin), prostanoit reseptörleri (prostaglandinler) ve sitokin reseptörlerini (interlökinler) içerirler.

Zararsız soğuk reseptörleri Aδ ve C sinir sonlanımları üzerindedir ve zararsız sıcaklık reseptörleri C lifleri üzerindedir. Sıcaklık reseptörlerinin aktivasyonu için eşik değer 30°C'dir; ateşleme oranları deri sıcaklığı 46°C'ye kadar yükseldikçe artar. Soğuk reseptörleri 40°C'de inaktiftir, ama ateş-

leme oranlarını deri sıcaklığı 24°C'ye düşene kadar sabit bir şekilde artırır. Soğuk reseptörlerinin ateşleme oranı sıcaklık 10°C'ye ulaşana kadar azalır; bu sıcaklığın altında, inaktiftirler ve soğuk etkili bir lokal anestetik haline gelir. Ilımlı soğuk TRPM8 reseptörlerini aktifleştirir; TRPV4 reseptörleri 34°C'ye kadarki sıcak derecelere tarafından aktiflenir; TRPV3 reseptörleri 35-39°C'deki sıcaklıklara yanıt verirler.

■ MODALİTE, YERLEŞİM, ŞİDDET VE SÜRE

Tüm duysal sistemler bir uyaranın dört temel niteliğini kodlar: modalite, lokasyon, şiddet ve süre (Şekil 8-1). Modalite bir uyaran tarafından aktarılan enerjidir (mekanik, termal, elektromanyetik, veya kimyasal). Lokasyon vücut veya uzayda uyaranın kaynağının yeridir. Şiddet yanıt genliği veya ortaya çıkan aksiyon potansiyellerinin frekansı ile bildirilir. Süre, reseptördeki bir yanıtın başlangıcından sonuna geçen zamandır. Nörolojik bir muayenenin duysal bileşeni, dokunma, propriyosepsiyon, titreşim duygusu ve ağrının duysal modalitelerinin değerlendirilmesini içerir (Klinik Kutu 8-1).

Lateral inhibisyon bir uyaranın yerleşimini tespit etmeye olanak sağlar. Reseptörleri uyaranın periferinde olan duysal nöronlar MSS'ye uyaranın merkezindeki duysal nöronlardan daha az bilgi gönderir. Lateral inhibisyon uyarılan bir alanın merkezi ve periferi arasındaki kontrastı artırır, böylece beyin duysal bir girdiyi lokalize edebilir; bu iki nokta ayrımının temelini oluşturur (bk. Klinik Kutu 8-1). Deriye daha fazla basınç uygulandıkça, MSS'ye bilgi ileten tek bir aksondaki aksiyon potansiyellerinin frekansı artar. Bir uyaranın gücü artırıldıkça, geniş bir alana yayılabilir ve doğrudan temasta olduğu duyu organlarını ve çevre alandakileri aktifler (güçlendirme).

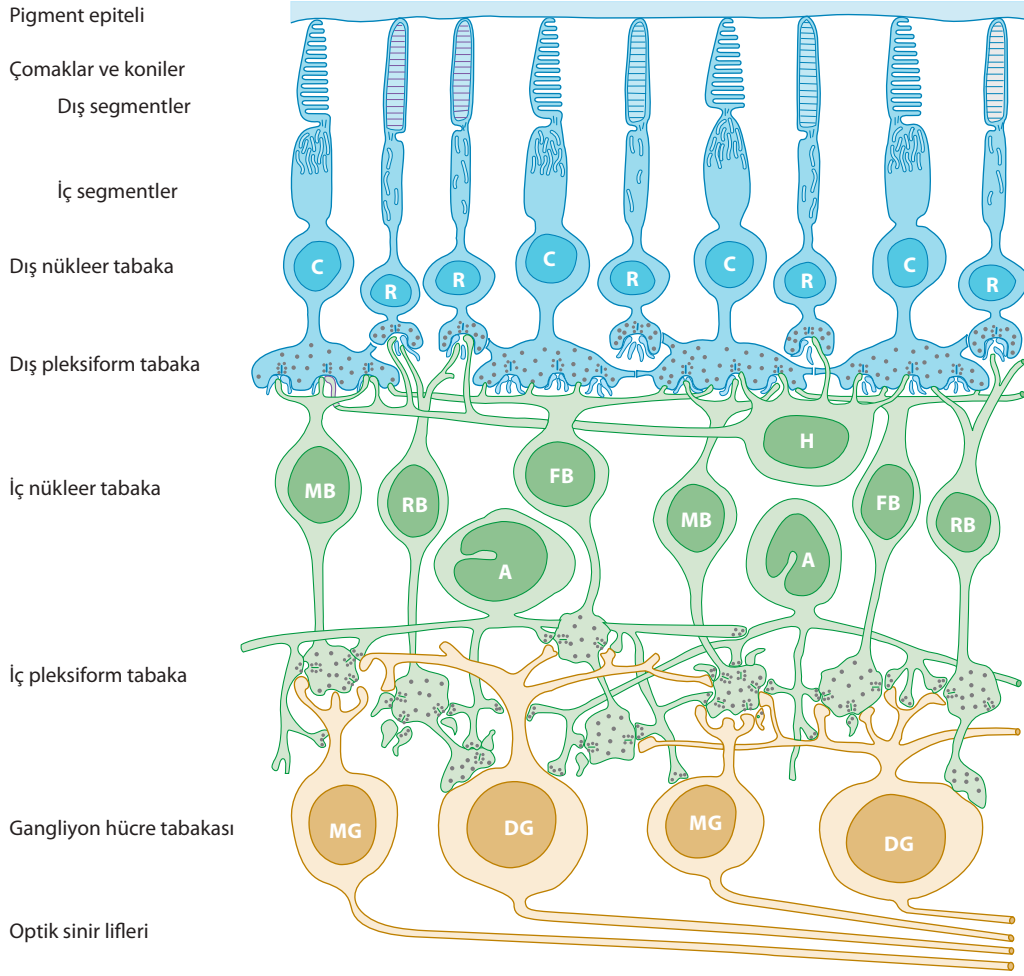
Eğer sabit güçte bir uyaran duysal bir reseptör üzerine devamlı uygulanırsa duysal sinirin ateşleme oranı zamanla düşer (reseptör adaptasyonu veya duyarsızlaşması). Meissner ve Pacini cisimcikleri hızlı adapte olan (fazik) reseptörlerdir; Merkel hücreleri ve Ruffini sonlanımları (ayrıca kas içicikleri ve nosiseptörler) yavaş adapte olan (tonik) reseptörlerdir.

■ AĞRI

Bir bireyin doktora başvurmasının başlıca nedenlerinden biri onun ağrı çekmesidir. Ağrılı uyaranlar genellikle, etkili geri çekme ve sakınma yanıtlarını başlatırlar. Ağrı, bir şeylerin yanlış gittiği uyarısını vermesi, diğer sinyallerin önüne geçmesi ve hoşagitmeyen bir duyulanım ile bağlantılı olması bakımından diğer duyulardan ayrılır. Bu çok karmaşıktır çünkü doku hasarlandığı zaman, merkezi nosiseptif yollar duyarlı hale getirilir ve yeniden organize olur, bu persistan veya kronik ağrıya yol açar (Klinik Kutu 8-2).

AĞRININ SINIFLANDIRILMASI

Ağrı, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (International Association for the Study of Pain, IASP) tarafından, "gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili olan veya bu tip

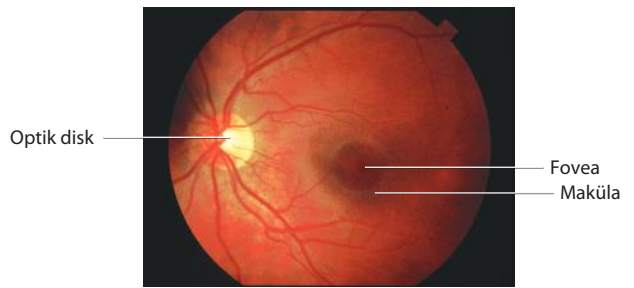


ŞEKİL 9-2 Retinanın fovea dışındaki kısmının nöral bileşenleri. A, amakrin hücreler; C, koni; DG ve MG, difüz ve cüce gangliyon hücreleri; H, horizontal hücreler; MB, RB ve FB, cüce, çomak ve düz bipolar hücreler; R, çomak. (Dowling JE, Boycott BB: Organization of the primate retina: Electron microscopy, Proc R Soc Lond Ser B [Biol] 1966 Nov 15; 166 (1002):80-111, izniyle yeniden çizilmiştir.)

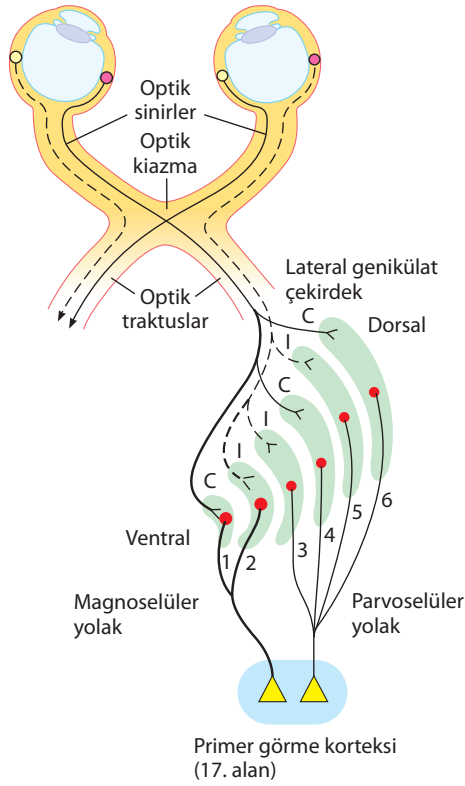
lar ve bipolar hücrelerin terminalleri üzerine bağlantı yapar. Retina reseptör tabakası, koroid komşuluğundaki pigment epitelinin üstünde yer alır.

Çomak ve koni fotoreseptörleri bir dış segmente, ve nükleer bölge ve sinaptik terminal bölgelerini içeren iç segmente ayrılır (Şekil 9-2). Dış segment düzenli yassı kesecik veya membranöz disk yığınlarından oluşan modifiye siliyalardır. İç segment, mitokondri açısından zengin ve ışığa duyarlı bileşiklerin sentezleyen bölgedir. İç ve dış segmentler, ışığa duyarlı bileşiklerin çomaklara ve konilere geçtiği bir siliyer sap ile birbirine bağlanır. Çomaklar ışığa son derece duyarlıdır ve gece görmeyi sağlayan reseptörlerdir; koniler çok daha yüksek keskinliğe sahiptir, ve parlak ışıpta görme ve renkli görmeden sorumludur.

Retina, optik disk, maküla ve foveayı içeren gözün fundus veya iç yüzeyini görüntülemek için oftalmoskop kullanılır (Şekil 9-3). Optik disk, optik sinirin gözü terk ettiği bölgedir. Disk üzerinde fotoreseptör bulunmadığından, bu alan ışığa yanıt vermez (kör nokta). Sarımsı pigmentli bir nokta olan maküla, gözün arka kutbunun yakınında yer alır.



ŞEKİL 9-3 Sağlıklı bir insanda oftalmoskoptan görülen gözün fundusu. Gözün fundusu, lensin karşısında yer alan gözün iç yüzeyidir ve retina, optik disk, maküla, fovea ve arka kutbu içerir. Optik sinir lifleri optik diskte göz küresini terk ederek optik siniri oluşturur. Vitröz yüzeye yakın retinanın yüzeyel tabakalarındaki arterler, arterioller ve venler oftalmoskop ile görülebilir. (Dr. AJ Weber, Michigan State University izni ile kullanılmıştır.)



ŞEKİL 9-9 Her iki gözün sağ retina yarısından sağ lateral genikülat çekirdeğe ve bu çekirdekten sağ primer görme korteksine doğru gangliyon hücrelerinin uzanımı. Genikülat çekirdeğin altı tabakasına dikkat ediniz. P gangliyon hücreleri 3.-6. tabakalara uzanır, ve M gangliyon hücreleri 1. ve 2. tabakalara uzanır. Ipsilateral (I) ve kontralateral (K) gözler farklı tabakalara uzanır. P yolunun ayrı bir bölümü ile görme korteksindeki hücre kümelerine (blob) uzanan interlaminar alan hücreleri gösterilmemektedir. (Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editörler]: *Principles of Neural Science*, 4. baskı. New York, Ny: McGraw-Hill; 2000, izniyle yeniden çizilmiştir.)

korteksine gönderilen impulslar üretir: L ve M-koni yanıtları arasındaki farklılık sinyallerini taşıyan kırmızı-yeşil yolu, S-koni ile L ve M-koni yanıtlarının toplamı arasındaki fark sinyalini taşıyan mavi-sarı yolu, ve L ve M-koni yanıtlarının toplam sinyalini taşıyan parlaklık yolu. Bu yollar, hücre kümelerine (damla) ve 4C tabakasının derin bölümüne uzanır. Hücre kümelerinden ve 4. tabakadan gelen renk bilgisi görme korteksine iletilir.

■ GÖRME İŞLEVİNİN DİĞER YÖNLERİ

KARANLIĞA UYUM

Parlak şekilde aydınlatılan bir ortamda yeterince uzun zaman geçiren kişi daha sonra loş bir ortama geçerse, retina yavaşça (yaklaşık 20 dakika içerisinde) ışığa daha duyarlı hale gelir (karanlığa uyum). Karanlığa uyum için gereken süre kısmen rodopsin depolarını tekrar doldurmak için gereken süreye bağlıdır. Loş bir ortamdan aniden parlak ışıklı bir ortama

geçildiğinde, gözler ışıklandırmadaki artışa alışana ve görme eşiği yükselene kadar ışık yoğun ve hatta rahatsız edici derecede parlak görünür. Aydınlığa uyum yaklaşık 5 dakikalık bir sürede gerçekleşir.

Karanlığa uyum yanıtının iki bileşeni vardır. Görme eşiğindeki ilk düşüş, hızlı fakat küçüktür ve konilerin karanlığa uyumuna bağlıdır çünkü retinanın sadece foveal, koni içermeyen kısmı test edildiğinde, düşüş daha fazla ilerlemez. Retinanın periferinde, çomakların uyumu sonucunda görme eşiğinde daha fazla düşüş meydana gelir.

GÖRME ALANLARI VE BİNOKÜLER GÖRME

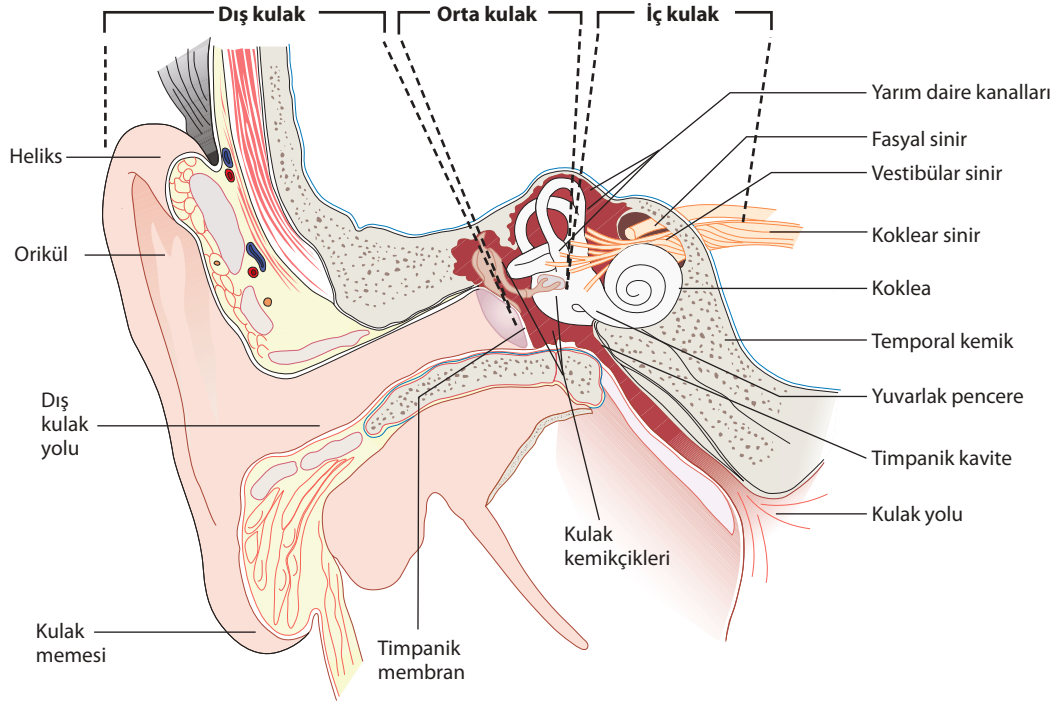
Bir gözün görme alanı, dış dünyanın bu gözden görülebilen kısmıdır. Nörolojik tanıda görme alanlarının haritalanması önemlidir. Görme alanlarının periferik kısımları, perimetre adı verilen bir aletle haritalanır ve bu işleme perimetri denir. Bir göz kapatılırken diğeri merkezi bir noktaya sabitlenir. Küçük bir hedef, seçilen meridyenler boyunca bu merkezi noktaya doğru hareket ettirilir ve her bir meridyende hedefin ilk görüldüğü yerin merkezi noktadan uzaklığı derece yay cinsinden çizilir. Merkezi görme alanları, siyah zemin üzerinde beyaz bir hedefin hareket ettirildiği teğet ekran (tangent screen) ile haritalanır. Hedefin kaybolduğu ve yeniden belirdiği yerler belirlenerek, kör nokta ve herhangi bir objektif skotomun (hastalıktan kaynaklanan kör noktalar) sınırları saptanabilir.

İki gözün görme alanlarının merkezi kısımları örtüşür; bu nedenle, alanın bu kısmındaki herhangi bir şey binoküler görülür. Bir nesneden gelen ışınlar ile iki retinada oluşturulan impulslar, kortikal seviyede tek bir görüntüde birleştirilir. Karşılık gelen nokta terimi, bir nesnenin görüntüsünün, iki gözle bakıldığında tek bir nesne olarak görülebilmesi için düşmesi gereken retina üzerindeki noktaları tanımlar. Görme alanının merkezindeki bir nesneye sabit bakan bir göz yavaşça diğer göz ile hizasından uzaklaştırılırsa, çift görme (diplopi) oluşur; yerinden oynatılan gözün retinasındaki görüntü artık karşılık gelen noktaya düşmemektedir. Görüntüler, retinada karşılık gelen noktalara düşmediğinde şaşılık meydana gelir (Klinik Kutusu 9-4).

GÖZ HAREKETLERİ

Göz hareketi, okülomotor, troklear ve abduşens sinirleri tarafından inerve edilen altı göz kası tarafından kontrol edilir (Şekil 9-10). İnferior oblik kas, gözü yukarı ve dışa doğru çevirir; superior oblik, aşağı ve dışa doğru çevirir. Superior rektus kası gözü yukarı ve içeri doğru çevirir; inferior rektus, aşağı ve içeri doğru çevirir. Medial rektus kası gözü içe doğru çevirir; lateral rektus, dışarıya doğru çevirir.

Her biri farklı bir sinir sistemi tarafından kontrol edilen dört tip göz hareketi vardır. Sakkadlar (ani sıçrayıcı hareketler), bakış bir nesneden diğerine geçerken ortaya çıkar; Bakış, uzun süre bir cisme sabitlendiğinde ortaya çıkacak görsel yolaktaki adaptasyonu azaltır. Sürekli takip hareketleri, gö-



ŞEKİL 10-1 İnsan kulağının dış, orta ve iç kısımlarının yapıları. Ses dalgaları, dış kulaktan dış kulak kanalı yolu ile timpanik membrana doğru hareket eder. Orta kulak temporal kemikte hava dolu bir kavitedir; kulak kemikçiklerini içerir. İç kulak kemik ve zar labirentlerden oluşur. İlişkilerin açık bir şekilde görülebilmesi için, koklea hafifçe döndürülmüş ve orta kulak kasları gösterilmemiştir. (Fox SI. *Human Physiology*, 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2008, izniyle çoğaltılmıştır.)

Endolenf skala mediada stia vaskularis tarafından yapılır ve aşırı düzeyde yüksek K^+ konsantrasyonuna sahiptir. Perilenf ve endolenf arasındaki K^+ konsantrasyon farkı Reissner zarının iki tarafı arasında endolenfte +80 mV luk bir potansiyel gradyanı yaratır.

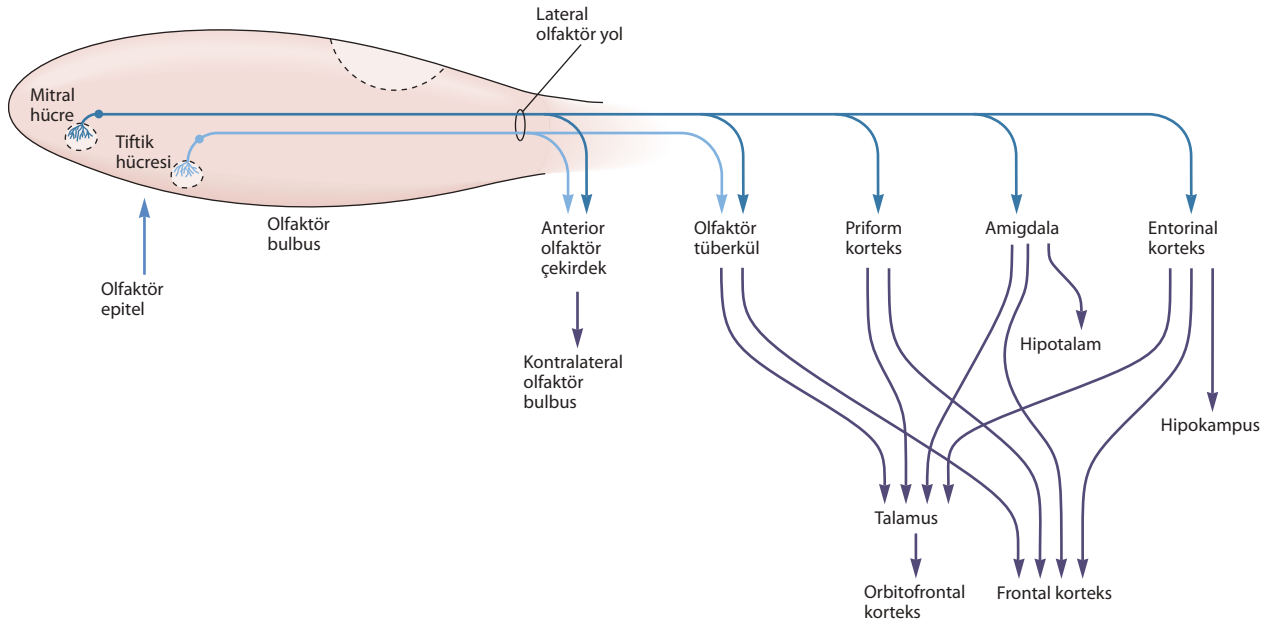
Corti organı, uzantıları destek hücreleri veya Corti çubukları tarafından desteklenen retiküler lamina içine giren tüy hücreleri içerir (Şekil 10-4). Corti çubukları tarafından oluşturulan tünelin lateralinde üç sıra dış tüy hücresi, tünelin medialinde ise bir sıra iç tüy hücresi bulunur. Dış tüy (iç değil) hücrelerinin uçları vizküz, elastik tektorial zarın içine gömülüdür. Duysal sinirlerin hücre cisimleri spiral gangliyon içindedir; %90-95'i iç tüy hücrelerini ve %5-10'u dış tüy hücrelerini inerve eder. Duysal sinirlerin aksonları sekizinci kafa sinirinin koklear bölümünü meydana getirir.

Ampulladaki reseptör yapısı (krista) ile yarım daire kanalları birbirlerine diktir (Şekil 10-3). Krista jelatinli kütle (kupula) içine gömülü tüy hücreleri ve destekleyici hücrelerden oluşur. Otolit organlar (sakkül ve utrikül) membranöz labirent merkezine yakındır; duysal epiteli (makula), kalsiyum karbonat kristallerinin gömülü olduğu bir zar ile çevrilidir. Yarım daire kanalları ve otolit organlardaki tüy hücrelerinin sinir lifleri sekizinci kafa sinirinin vestibüler bölümünü oluşturur.

TÜY HÜCRELERİ

Kulaktaki özelleşmiş duysal mekanoreseptörler membranöz labirentte altı tip tüy hücresi içerir (Şekil 10-5). Corti organındaki tüy hücreleri işitmeyi; utrikül ve sakküldeki tüy hücreleri sırası ile horizontal ve vertikal hızlanmayı ve yarım daire kanallarındaki de dairesel hızlanmayı bildirir. Tek bir kinosilya (hareketsiz silya) koklea hariç hepsinde bulunur; stereosilyalar ise tümü tüy hücrelerinde bulunur. Kinostilyaya doğru olan eksen boyunca stereosilyaların boyu giderek artar; dik eksende ise tüm stereosilyalar aynı boydadır.

Uç bağlantılar her bir stereosilyayı kendinden daha uzun komşusuna bağlayan ince uzantılardır; bunlar, uzun uzantıdaki katyon kanallarına mekanik olarak duyarlıdır (Şekil 10-6). Kısa stereosilyalar uzun olanlara doğru itildiklerinde kanallar açılır ve K^+ ve Ca^{2+} depolarizasyon oluşturmak üzere içeri girer. K^+ içeri girişi endolenfteki yüksek K^+ potasyum ve pozitif endoplazmik zar potansiyeli sonucudur. Daha sonra uzun komşudaki miyozin temelli moleküler motor, kanalı tabana doğru hareket ettirerek uç bağlantılardaki gerimi serbestler; kanal, sükun durumunu eski haline getirmek üzere kapanır. Tüy hücrelerinin depolarizasyonu aferent nöronlarda depolarizasyonu başlatmak üzere nörotransmitter salınmasına neden olur. Siliyalardaki zar potansiyeli değişimleri tüy hücre hareketinin yönü ve mesafesi ile orantılıdır.



ŞEKİL 11-3 Olfaktör yolun şeması. Bilgi, olfaktör bulbustan mitral ve tiftik hücrelerin aksonları ile lateral olfaktör yola iletilir. Mitral hücreler olfaktör korteksin beş bölgesine uzanır: anterior olfaktör çekirdek, olfaktör tüberkül, piriform korteks ve amigdalanın bölümleri ve entorinal korteks. Tiftik hücreler anterior olfaktör çekirdeğe ve olfaktör tüberküle; aksesuar olfaktör bulbustaki mitral hücreler sadece amigdalaya bilgi ulaştırır. Kokunun bilinçli olarak ayırımı neokorteks (orbitofrontal ve frontal kortekslere) bağlıdır. Kokunun duygusal yönleri limbik projeksiyonlardan (amigdala ve hipotalamus) ortaya çıkar. (Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2000, izniyle çoğaltılmıştır.)

Ca^{+2} geçişgenliği artıran bir ikincil haberci olarak davranan cAMP üretimini katalize eden adenil siklazı aktive eder. Net etki içeri doğru Ca^{+2} akımıdır, bu Ca^{+2} ile aktive olan Cl^- kanallarını açan dereceli bir potansiyel oluşturur. Böylece hücre, olfaktör duysal nöronlarındaki yüksek hücre içi Cl^- seviyelerine bağlı olarak daha da depolarize olur. Eğer uyarı ile oluşan reseptör potansiyeli eşik değeri aşarsa, olfaktör sinirde (1. kafa siniri) aksiyon potansiyeli tetiklenir.

Milyonlarca olfaktör duyu nöronu olmasına rağmen her biri 500 koku geninden sadece birini ifade etmektedir. Her nöron bir veya iki glomerüle uyarı gönderebilir (Şekil 11-2). Bu durum olfaktör bulbus içinde kokuya özgü olan farklı bir iki boyutlu harita sağlar. Mitral hücreler glomerülleriyle birlikte olfaktör korteksin farklı bölgelerine uzanırlar. Olfaktör glomerüller, olfaktör sinyalleri şiddetlendirmek ve odaklamak için periglomerüler hücreler ve granül hücreleri aracılığı ile lateral inhibisyon yaparlar.

KOKU EŞİĞİNİN SAPTANMASI

Koku verici maddeler genellikle küçüktür, 3 ila 20 karbon atomu içerirler. Aynı sayıda karbon atomu içeren fakat farklı yapısal dizilim gösteren moleküller farklı kokulara sahiptir. Güçlü kokulara sahip maddelerin karakteristik özelliği oldukça yüksek su ve yağ çözünürlüğüne sahip olmasıdır. Koku tespitinde bazı yaygın anormallikler **Klinik Kutu 11-1**'de tanımlanmıştır.

Koku ayırım eşiği, kimyasal maddenin en düşük konsantrasyonunda kokusunun saptanabilmesidir. Koku ayırım eşiğinin genişliği koku reseptörünün belirleyebildiği hassasi-

KLİNİK KUTU 11-1

Koku Algılamada Anormallikler

Anozmi (koku alamama) ve hipozmi (azalmış koku duyarlılığı) basit bir burun tıkanıklığı veya nazal poliplerden kaynaklanabilir. Bu durum, kara travması ya da kribriiform plağın kırıklarına bağlı olfaktör sinir hasarı, tümörler (ör. nöroblastoma ve meninjiyom) ve solunum yolu enfeksiyonları (apse gibi) gibi daha ciddi bir problemin işareti olabilir. Konjenital anozmi, bireyin koku alma kabiliyeti olmadan doğduğu nadir bir hastalıktır. Nazal dekonjestanların uzun süreli kullanımı da anozmiye yol açabilir ve Alzheimer hastalarında olfaktör sinirlere zarar verebilir. Yaşlanma koku duyumundaki anormallikler ile ilişkilidir. 65 ila 80 yaş arası bireylerin %50'sinin ve 80 yaşın üzerindekiilerin %75'inden fazlasının kokuları ayırt etme becerisinde bozukluklar vardır. Tat ve koku arasındaki yakın ilişki nedeniyle anozmi, tat duyusu hassasiyetinde bir azalma ile ilişkilidir. Anozmi, olfaktör sinir ya da olfaktör nöral yoldaki nöral elamanlar hasar gördüğünde genellikle kalıcıdır. Anozmisi olan bireyler, gaz sızıntılarından ve bozuk yiyeceklerden gelen kokuları tespit edememektedir. Hiperozmi (artmış koku duyarlılığı) koku duyusunun kaybindan daha az yaygındır, ancak hamile kadınlar genellikle kokulara aşırı duyarlı hale gelirler. Dizozmi (koku duyusunda bozuk) sinüs enfeksiyonları, koku alma sinirlerine kısmi hasar ve kötü ağız hijyenine bağlı olabilir. Topikal kortikosteroidlerin, burun ve sinüs hastalıklarına bağlı koku kaybının düzeltilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir.

KLİNİK KUTU 12-1

Patella Tendon Refleksi

Patella tendonuna hafifçe vurulması kasları gerer ve kuadriseps femoris kasının gerilme refleksi olan patella tendon refleksini tetikler. Gerilme refleksi vücuttaki büyük kasların çoğunda oluşabilir. Patella tendon refleksi nörolojik muayene de derin tendon refleksinin bir örneğidir ve şu ölçeğe göre derecelendirilir: 0 (yok), 1+ (hipoaktif), 2+ (canlı, normal), 3+ (hiperaktif, klonus yok), 4+ (hafif klonusla birlikte hiperaktif) ve 5+ (sürekli klonus ile birlikte hiperaktif). Patella tendon refleksinin yokluğu kas içiği, Ia aferent sinir lifi, kuadriseps kasına giden motor nöron dahil olmak üzere refleks arkının herhangi bir yerindeki anormalliğe işaret edebilir. En yaygın nedeni diyabet, alkolizm ve toksinlere bağlı periferik nöropatidir. Hiperaktif bir refleks ise refleks yayındaki aktiviteyi baskılayan kortikospinal ve diğer inen yollardaki kesintilere işaret eder.

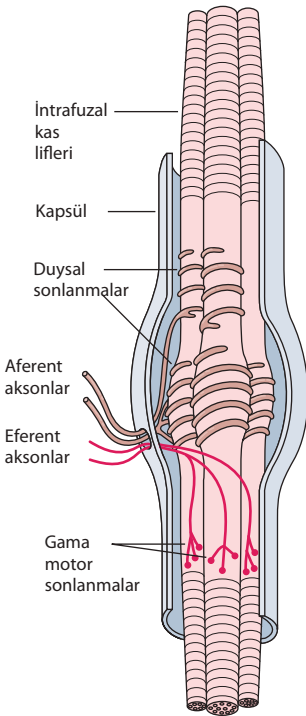
KAS İĞCİKLERİNİN YAPISI VE FONKSİYONU

Kas içiği kas uzunluğunu devam ettirmek işlevini görür. Her kas içiği 3 temel ögeye sahiptir: (1) kasılabilir kutup uçları ve kasılmayan merkeze sahip intrafüzal kas lifleri, (2) intrafüzal liflerin orta kısmından köken alan kalın çaplı miyelinli aferent lifler (tip Ia ve II), intrafüzal liflerin kasılabilir kutup uçlarını inerve eden küçük çaplı, miyelinli eferent sinirler (γ -motor nöronlar) (Şekil 12-1A).

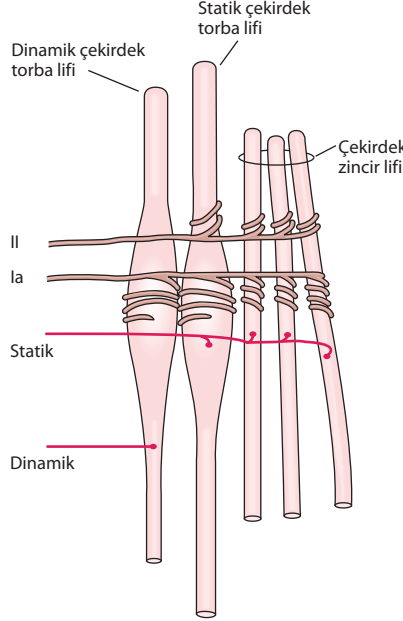
İntrafüzal lifler bir duysal işleve (propriyosepsiyon) hizmet eder ve ektrafüzal liflere (iskelet kaslarının kasılabilir birimi) paralel olarak yerleşmiştir. İğcik kapsülünün uçları tendonlarla bağlantılıdır. İki tip intrafüzal lif vardır: genişlemiş bir merkezi alanda çekirdek torba lifleri (dinamik ve statik alt tipleri vardır) ve daha ince ve kısa olan çekirdek zincir lifleri (Şekil 12-1B).

Her iğcikte bir tane birincil (grup Ia) duysal lif ve sekiz taneye kadar ikincil (grup II) duysal lif vardır (Şekil 12-2B). Ia aferent lifi, çekirdek torba ve çekirdek zincir liflerinin mer-

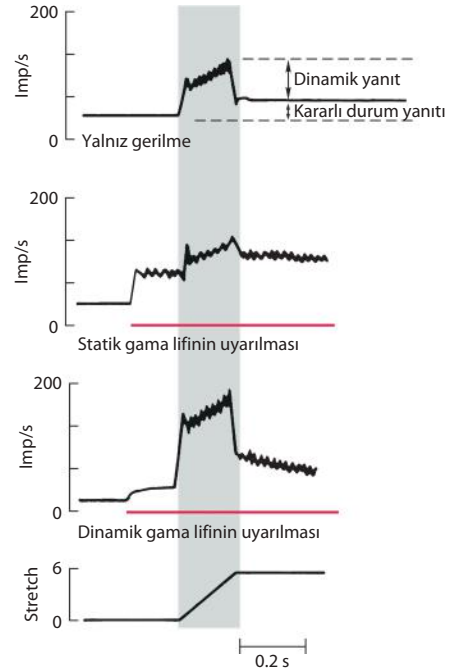
A Kas içiği



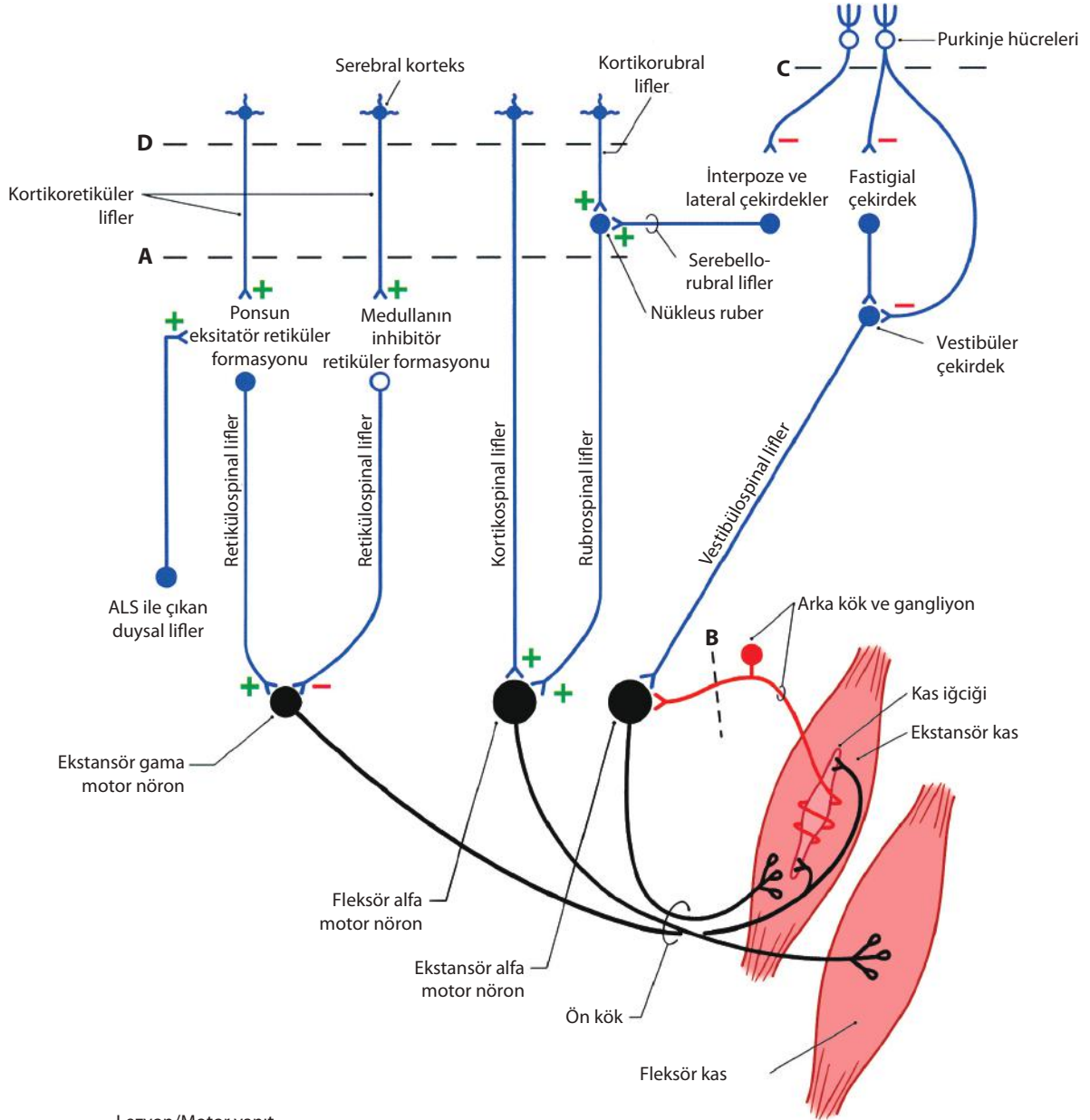
B Kas içiğinin intrafüzal lifleri



C Motor nöronların seçici aktivasyonuna la duysal lifin yanıtı



ŞEKİL 12-1 Memeli kas içiği. (A) İntrafüzal kas lifleri, aferent duysal lif sonlanmaları ve eferent motor lifleri (γ -motor nöronlar) içeren memeli kas içiğinin ana bileşenlerinin şematik gösterimi. **(B)** İntrafüzal kas liflerinin üç tipi: dinamik çekirdek torba, statik çekirdek torba ve çekirdek zincir lifleri. Tek bir Ia aferent lif, birincil bir duysal sonlanma oluşturmak için her üç lif türünü de inerve eder. Bir grup II duysal lif, ikincil bir duysal sonlanma oluşturmak için çekirdek zincir ve statik torba liflerini inerve eder. Dinamik γ -motor nöronlar dinamik torba liflerini inerve ederken, statik γ -motor nöronlar zincir ve statik torba liflerinin birleşimini inerve eder. **(C)** Sadece gerilme sırasında ve statik veya dinamik γ -motor nöronların uyarılması sırasında Ia aferent aktivitesinin deşarj kalıbının karşılaştırılması. γ -uyarımı olmadığında, Ia lifleri kas gerilmesine küçük bir dinamik yanıt verir, kararlı durum ateşlemesinde ise ılımlı bir artış gösterir. Statik γ -motor nöronlar aktive olduğunda, kararlı durum tepkisi artar ve dinamik yanıt azalır. Dinamik γ -motor nöronlar aktive edildiğinde dinamik yanıt belirgin bir şekilde artar, ancak kararlı durum cevabı kademeli olarak orijinal seviyesine geri döner. (Gray H: Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice, 40th ed. St. Louis, MO: Churchill Livingstone/Elsevier; 2009, izniyle çoğaltılmıştır.)



Lezyon/Motor yanıt

A = Tüm ekstremitelerde ekstansör katılık, deserebrasyon katılığı/postürü

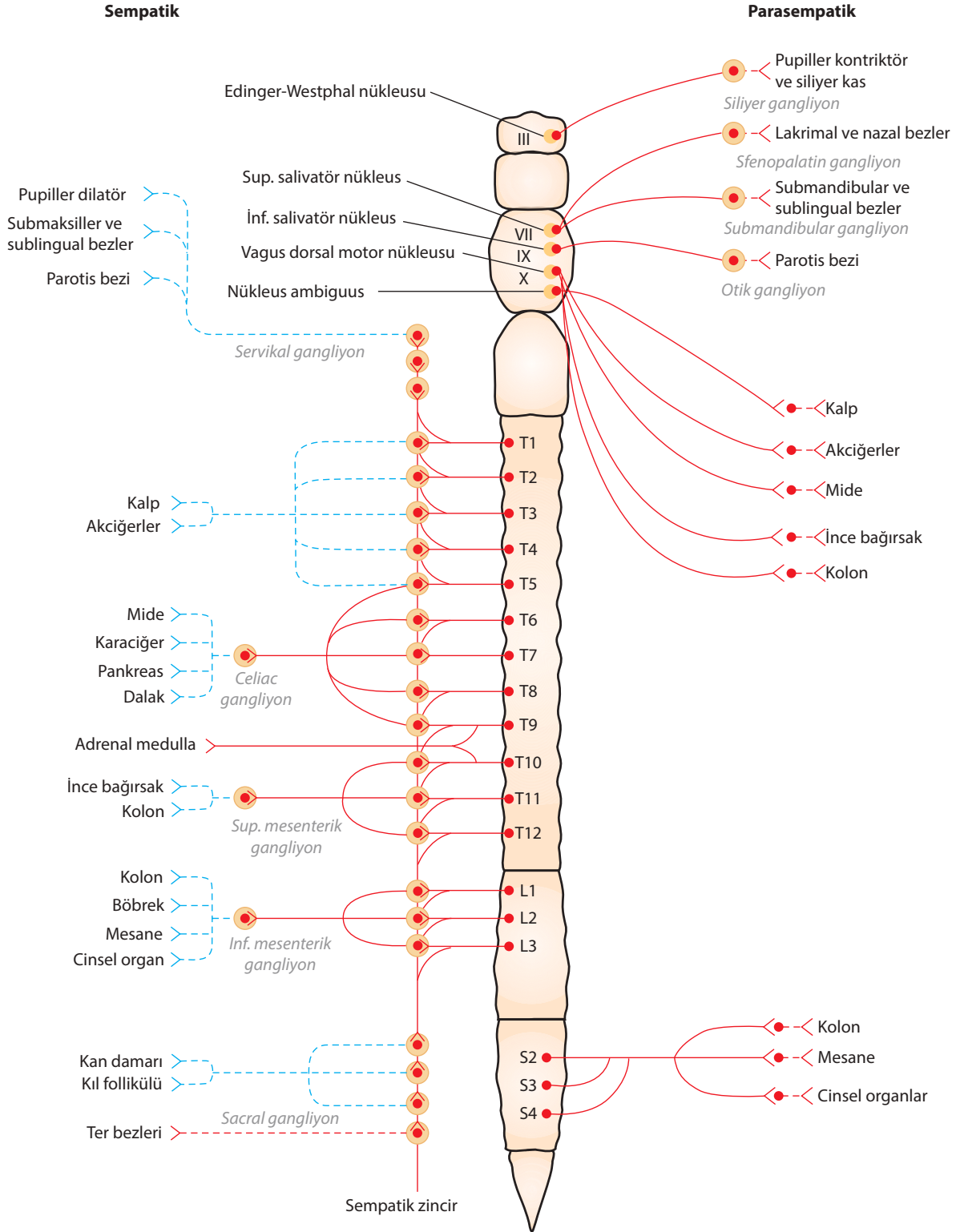
A+B = Kök kesilmiş ekstremitelerde ekstansör katılığının gevşemesi

A+C = A ile karşılaştırıldığında deserebrasyon katılığında hafif artış

A+C+B = Deserebrasyon katılığında gevşeme yok

D = Üst ekstremitelerin fleksiyonu, alt ekstremitelerin ekstansiyonu, dekortikasyon katılığı/postürü

ŞEKİL 12-6 İnsanlarda görülen deserebre ve dekortike hasarlara benzetmeye yönelik, deney hayvanlarında oluşturulan lezyonları temsil eden bir devre çizimi. İki taraflı enine kesiler A, B, C ve D'de kesikli çizgilerle gösterilmiştir. Deserebrasyon midkollüküler seviyede (A), tek ekstremitede için arka kök kesisi (B), serebellumun ön lobu çıkarılmış (C) ve dekortikasyon superior kollikulusa rostral (D). Amaç, ön beyni beyin sapından izole edilmiş ya da rostral beyin sapının kaudal beyin sapından ve medulla spinalisten ayrılmış olduğu insanlarda görülen deserebrasyon veya dekortikasyon katılığı/postüründen sorumlu olan anatomik yapıları tanımlamaktır. (Haines DE (editör): *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*, 3rd ed. St. Louis, MO: Elsevier; 2006, izniyle çoğaltılmıştır)



ŞEKİL 13-2 Sempatik (sol) ve parasempatik (sağ) sinir sistemlerinin organizasyonu. Kolinerjik sinirler kırmızı, noradrenerjik sinirler mavi ile gösterilmiştir. Pregangliyonik sinirler kalın çizgi; postgangliyonik sinirler kesikli çizgildir.

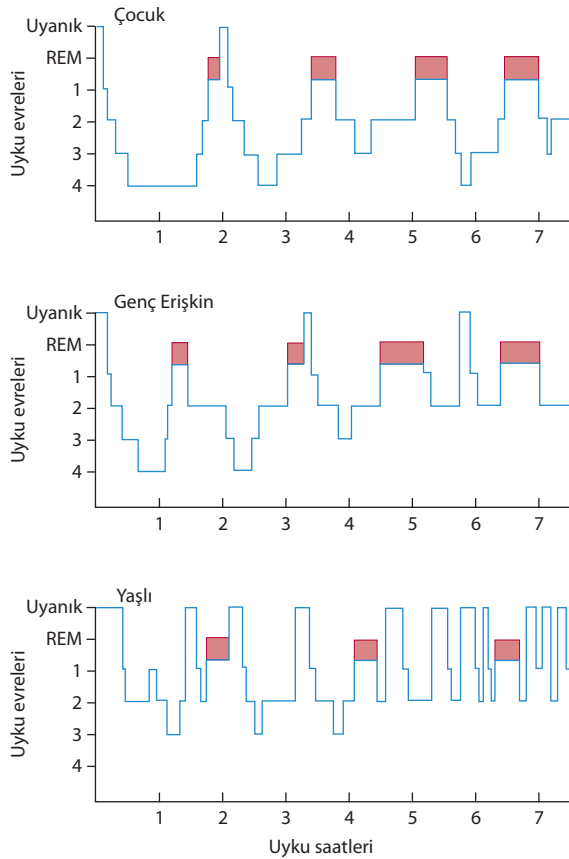
Table 13-1'de OSS içindeki çeşitli bileşelerde bulunan, farmakolojik etkilerin ortak hedefleri olan kolinerjik ve adrenerjik reseptörler sıralanmıştır. Nörotransmitterler sinir uçlarında sentezlenir, depolanır ve iyon kanalları veya G-protein-eşleşmiş reseptörlere bağlanarak karakteristik etkilerini başlattıkları

hedeflerinin yakınına salınırlar. Nörotransmitterler daha sonra geri alım mekanizması veya metabolizma ile bu bölgeden uzaklaştırılırlar. Bu aşamalardan her biri sonuçları öngörülebilecek şekilde uyarılabilir ya da bastırılabilir. Tablo 13-2'de ilaçların otonom sinir iletimini nasıl etkilediği sıralamaktadır.

İnsanlarda REM uykusu süresince yapılan pozitron emisyon tomografi (PET) taramaları pons, amigdala ve anterior singulat girus bölgelerinde aktivite artışı ile prefrontal ve parietal kortekste aktivite azalması göstermiştir. Görme ile ilgili asosiasyon alanlarında aktivite artmış, primer görme korteksinde ise azalmıştır. Rüya hem REM hem de NREM uykusu evrelerinde görülebilir; NREM döneminde görülen rüyalarla kıyasla REM döneminde görülen rüyalar daha uzun, daha görsel ve emosyonel olma eğilimindedir.

UYKU EVRELERİNİN DAĞILIMI

Tipik bir gece uykusunda, genç bir erişkin öncelikle NREM uykuya girer; evre 1 ve 2'den geçerek 70-100 dakikasını evre 3 ve 4'te geçirir. Daha sonra uykusu hafifler ve ardından bir REM dönemi bunu izler. Bu döngü yaklaşık 90 dakikalık aralıklarla gece boyunca tekrarlanır (Şekil 14-3). Bu döngüler



ŞEKİL 14-3 Çeşitli yaşlarda normal uyku döngüleri. REM uykusu koyu renkli alanlarla gösterilmiştir. Tipik bir gece uykusunda, genç erişkin önce NREM uykuya girer, evre 1 ve 2'den geçerek 70-100 dakikasını evre 3 ve 4'te geçirir. Daha sonra uykusu hafifler ve ardından bir REM dönemi görülür. Bu döngü yaklaşık 90 dakikalık aralıklarla gece boyunca tekrarlanır. Bu döngüler birbirine benzemekle beraber sabaha doğru daha az evre 3 ve 4 uykusu ile daha fazla REM uykusu vardır. REM uykusu bebeklerde toplam uyku süresinin %50'sini kapsar; bu oran hızla azalır ve yaklaşık %25'te plato yapar, daha sonra yaşlılıkta bir miktar daha düşer. (Kales AM, Kales JD. Sleep disorders. *N Engl J Med*. 1974; Feb 28; 290(9):487-499, izniyle çoğaltılmıştır.)

birbirine benzemekle beraber sabaha doğru daha az evre 3 ve 4 uykusu ile daha fazla REM uykusu vardır. Yani, gecede 4-6 REM dönemi görülür. REM uykusu prematür doğan bebeklerde tüm uyku süresinin %80'ini, miadında doğan bebeklerde ise %50'sini kapsar. Sonra, REM uykusu oranı hızla düşer ve %25 civarında plato yapar ve sonunda yaşlılarda yaklaşık %20'ye düşer. Çocuklar çoğu erişkinine (yaklaşık 6 saat) kıyasla daha fazla toplam uyku süresine (8-10 saat) sahiptir. Çeşitli çalışmalar metabolik-kalorik denge, termal denge ve immün yeterliliğin korunması için uykunun gerekli olduğunu göstermektedir. **Klinik Kutu 14-2'de** bazı yaygın uyku bozuklukları tanımlanmıştır.

EEG'İN KLİNİK KULLANIMLARI

Hastalıkların tanısında EEG değerli olabilir. Korteksin bir bölümünde sıvı toplandığı zaman o bölgedeki aktivite azalır; bu da subdural hematoma gibi durumların tanısında ve yerleşiminin saptanmasında yardımcı olabilir. Beyin korteksindeki lezyonlar EEG kayıtlarında yüksek-voltajlı anormal dalgalarla kendini gösteren yerel, geçici beyin aktivitesini bozukluklarına neden olur. Nöbet aktivitesi, eksitator nöronların ateşlemesinde artış veya inhibitör nöronların ateşlemesinde azalma ile ortaya çıkabilir.

NÖBET TİPLERİ

Epilepsi değişik nedenleri olan bir sendromdur; anormal ve son derece senkronize nöronal aktiviteyi yansıtan tekrarlayan ve kendiliğinden ortaya çıkan nöbetlerle karakterizedir. Nöbetler parsiyel (fokal) ve jeneralize nöbetler olmak üzere ayrılır. Astrositlerden glutamat salınımı epilepsi fizyopatolojisine katkıda bulunabilir. Aynı zamanda, astrositlerin reorganizasyonu, denritik filizlenme ve yeni sinaps oluşumu kombinasyonu epileptik beyinde tekrarlayan eksitasyonlardan sorumlu olabilir. **Klinik Kutu 14-3'de** bazı epilepsi formlarında genetik mutasyonun rolü tanımlanmıştır.

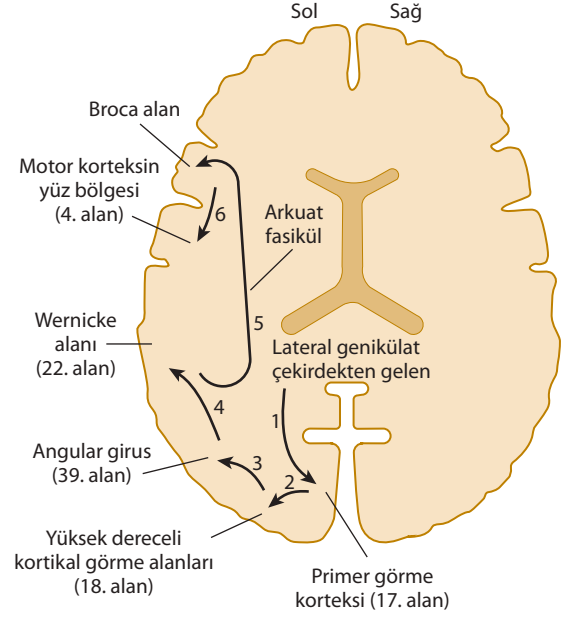
Parsiyel nöbetler küçük nöron gruplarından kaynaklanır ve kafa travması, beyin enfeksiyonu, inme veya tümör nedeniyle olabilir; sıklıkla sebebi bilinmez. Semptomlar nöbet odağına bağlıdır. Bu grup nöbetler basit parsiyel (bilinç kaybı olmayan) ve kompleks parsiyel (bilinç durumunda değişikliklerle giden) nöbetler olmak üzere alt gruplara bölünür. Basit parsiyel nöbetlere örnek olarak bir elde başlayan sıçrama hareketlerinin tüm kolda 60-90 saniye süren klonik hareketlere ilerlemesi verilebilir. Auralar tipik olarak parsiyel nöbet başlangıcından önce görülür ve anormal duyuları içerir. Nöbetten sonra normal nörolojik işlevin geri dönmesine kadar geçen süreye postiktal dönem denir.

Jeneralize nöbetler yaygın elektriksel aktiviteyle ilişkilidir ve her iki beyin yarımküresini eşzamanlı etkiler. Bu nöbetler de tonik-klonik hareketlerin görülmesine göre konvülsif ve non-konvülsif olmak üzere alt gruplara ayrılır. Absans nöbetleri (daha önce *petit-mal* nöbet denirdi) anlık bilinç kayıplarıyla seyreden, non-konvülsif jeneralize nöbetlerin bir tipidir. Absans nöbetleri her biri tipik diken-ve-dalga aktivitesi içeren ve yaklaşık 10 saniye süren, 3/saniye ikililerle iliş-

Hemisferik uzmanlaşma, genetik olarak belirlenen el tercihi ile ilişkilidir. Sağ elini kullanan bireylerin %96'sında (insan popülasyonunun %91'i), sol hemisfer dominant veya kategorik hemisferdir; diğer %4'te ise sağ hemisfer baskındır. Solak bireylerin ~%15'inde sağ hemisfer kategorik hemisferdir ve %15'inde belirgin bir lateralizasyon yoktur. Bununla birlikte, sol elini kullananların %70'inde, sol hemisfer kategorik hemisferdir. Disleksi gibi öğrenme bozuklukları (okumayı öğrenme bozukluğu, **Klinik Kutu 15-4**), sol elini kullananlarda sağ elini kullananlara göre 12 kat daha yaygındır. Ancak, sol elini kullananların mekansal yetenekleri ortalamanın üzerinde olabilir; orantısız bir biçimde çok sayıda sanatçı, müzisyen ve matematikçi solaktır.

Dil ile ilgili başlıca beyin bölgeleri kategorik hemisferin sylvian fissürüne (lateral serebral sulkus) yakındır. Superior temporal girusun posterior ucundaki bir alan (Wernicke alanı) işitsel ve görsel bilginin anlaşılmasıyla ilgilidir. Arkuat fasikül yoluyla motor korteksin inferior ucunun önündeki Broca alanına bağlanır. Broca bölgesi, Wernicke bölgesinden alınan bilgileri seslendirme için ayrıntılı ve koordine bir forma dönüştürür ve daha sonra bu şemayı, insulada yer alan bir konuşma artikülasyon alanı yoluyla motor kortekse iletir. Bu, konuşmayı üretmek için dudakların, dilin ve larenksin uygun hareketlerini başlatır. **Şekil 15-3**, bir kişi görsel bir nesneyi isimlendirdiğinde meydana gelen olayların olası sırasını göstermektedir. Wernicke alanının arkasındaki angular girus okunan sözcüklerden gelen bilgiyi, sözcüklerin işitsel biçimlerine dönüştürülebilecek şekilde işler.

Afaziler, kategorik hemisferdeki lezyonların neden olduğu dil işlevi bozukluklarıdır (Klinik Kutu 15-3). En sık görülen nedeni, bir serebral kan damarının embolisi veya trom-



ŞEKİL 15-3 Kişi görsel bir nesneyi tanıdığı anda sinyallerin izlediği yol, insan beyninin yatay bir kesiti üzerinde gösterilmektedir. Bilgi, talamustaki lateral genikülat çekirdekten primer görme korteksinde, daha yüksek dereceli görme alanlarına ve angular girusa ilerler. Bilgi daha sonra Wernicke alanından arkuat fasikül yoluyla Broca alanına gider. Broca alanı, bilgiyi seslendirme için ayrıntılı ve koordineli bir biçime dönüştürür ve daha sonra bu paterni insuladaki konuşma seslendirme alanı yoluyla, konuşmayı üretmek için dudakların, dilin ve larenksin uygun hareketlerini başlatan motor kortekse iletir.

bozudur. Afaziler, akıcı-olmayan, akıcı ve anomik afaziler olarak sınıflandırılır. Akıcı-olmayan afazide (Broca alanında lezyon) konuşma yavaşdır ve sadece birkaç kelime ile sınırlı olabilir. Lezyonun Wernicke alanında olduğu akıcı afazide, hastalar aşırı derecede konuşurlar ama söyledikleri çok az anlam ifade eder. Hasta ayrıca sözlü veya yazılı kelimelerin anlamını kavrayamaz.

İletim tipi afazi (işitsel korteksin yakınındaki lezyonlara bağlı bir tür akıcı afazi), hastaların göreceli olarak iyi konuştuğu ve işitsel kavrayışlarının iyi olduğu, ancak kelimelerin bazı bölümlerini bir araya getiremedikleri veya sözcükleri akıllarına getiremedikleri bir durumdur. Anomik afazide (kategorik hemisferdeki angular girusun Wernicke veya Broca alanlarını etkilemeyen lezyonu), yazılı dil veya resimlerin anlaşılmasında sorun vardır, çünkü görsel bilgi işlenemez ve Wernicke alanına aktarılamaz.

BÖLÜM ÖZETİ

- Bellek açık (dekleratif) ya da örtüktür (dekleratif-olmayan). Açık bellek, semantik ve episodik olarak ikiye ayrılır. Örtük bellek, priming, prosedürel, asosiyatif öğrenme ve asosiyatif-olmayan öğrenme olarak ayrılır.
- Dekleratif bellekte tutma için hipokampus ve medial temporal lob görev alır. Priming neokortekse bağlıdır. Prosedürel bellek striatumda işlenir.

KLİNİK KUTU 15-4

Disleksi

Disleksi, okuma bozukluklarını tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Kişi normal ve hatta normalin üstünde bir zekaya sahip olmasına karşın kelime düzeyinde çözümleme, heceleme ve doğru ve akıcı şekilde okumayı öğrenme güçlükleri ile karakterizedir. Sıklıkla kalıtsal bir bozukluğa bağlı olarak toplumun %5'inde görülür ve erkek ve kız çocuklarında benzer insidansa sahiptir. Disleksi en yaygın ve en sık rastlanan öğrenme güçlüğüdür. Genellikle dikkat eksikliği bozukluğu ile birlikte bulunur. Disleksik semptomları olan birçok kişide aynı zamanda kısa süreli bellek becerilerinde ve konuşma dilini işlemlenmede sorunlar mevcuttur. Edinsel disleksi genellikle sol hemisferin dil alanındaki beyin hasarına ve kategorik hemisferde angular girusa kan akımında azalmaya bağlıdır. Disleksik çocuklara yönelik tedaviler sıklıkla, okuma becerilerini geliştirmek için çeşitli duyuların (işitme, görme ve dokunma) katılımını içeren özel öğretim stratejilerine dayanmaktadır. Tanı erken konulduğu ve erken müdahale edildiği ölçüde prognoz iyileşmektedir.

KLİNİK KUTU 16-1

Meme Kanseri

Meme kanseri kadının en yaygın habis tümörüdür. Meme tümörlerinin çoğunluğu, posttranslasyonel olarak farklılaşmış östrojen reseptörlerini (ER) yüksek düzeyde ekspres ettiği için östrojene yanıt olarak çoğalırlar. Bu moleküler bulguların klinik önemi, Sir Thomas Beatson'un overlerin çıkarılmasını takiben meme kanseri ilerlemesinin geciktiğini bildirdiğinden beri, 100 yıldan daha uzun zamandır bilinmektedir. Bugün, bir meme kanserinin **ER-pozitif** olup olmadığının saptanması kritik tanı testidir. ER-pozitif tümörler genellikle daha düşük derecededirler ve bu tip tümörlü hastaların sağ kalımı yüksektir (en azından kısmen, ER-pozitif tümörler için üstün tedavi seçeneklerinin varlığından dolayı olsa bile).

TEDAVİYE AİT ÖNEMLİ NOKTALAR

Östrojene cevap veren meme tümörleri büyümek için hormona bağımlıdır. Hücreler, **tamoksifen** ve ER baskılayıcı ilişkili ajanlar kullanılarak östrojenin farmakolojik etkilerinden yoksun bırakılabilir ve yıkımı da hızlandırılabilir. Menopoz sonrası kadınlarda, overlerden ziyade gonad dışı dokularda testosteronun metabolizmasından kaynaklanan östrojen olduğunda, **aromataz inhibitörleri** androjenlerin östrojene çevrilmesini baskılar ve böylece tümör hücreleri çoğalma sinyallerinden yoksun kalır.

gösterirler (Klinik Kutu 16-1). En nihayetinde, vücut hormonlarının toplu etkisi homeostazın devamını sağlar. Tiroid hormonu, kortizol, paratiroid hormonu, vasopressin, mineralokortikoidler ve insülini içeren hormonlar alt kümesi homeostazın ana katkı sağlayıcılarıdır (Tablo 16-1).

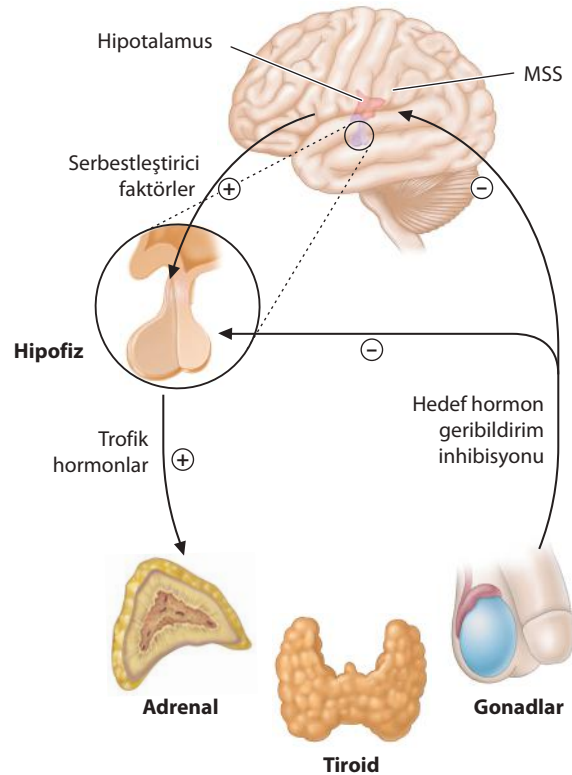
■ GERİ BİLDİRİM KONTROLÜNÜN PRENSİPLERİ

Endokrin fizyoloji için kritik olan son bir genel prensip **geri-bildirimli** düzenlemedir. Bu, hedef hücrelerin hormon etkisine cevap verebilirliğini, sonrasında uyarılan endokrin organın kontrolü için “geri bildirimi” sağlar. Geribildirim ya

bir negatif geribildirim veya (çok daha ender olarak) pozitif bir geribildirim halkasıyla hormonun daha fazla salınımını düzenleyebilir. Negatif geribildirim, başlangıç hormonun serbestlenmesi mekanizması/uyarısının azalmasını veya baskılanmasını içerir ve dinamik dengenin devamını sağlar. Endokrin aksın geribildirim inhibisyonu için genel bir şema Şekil 16-2’de tarif edilmiştir.

TABLO 16-1 Homeostaza katkıda bulunan ana hormonlar.

Hormon	Kaynak	Etki
Tiroid hormonu	Tiroid	Birçok dokuda bazal metabolizmayı kontrol eder
Kortizol	Adrenal korteks	Enerji metabolizması; diğer hormonlar için izin verici etki
Mineralokortikoidler	Adrenal korteks	Serum elektrolitleri üzerine etki yoluyla plazma hacminin kontrolü
Vazopressin	Arka hipofiz	Su atılımı üzerine etkileri yoluyla plazma osmolalitesini düzenler
Paratiroid hormon	Paratiroidler	Kalsiyum ve fosfor seviyelerini düzenler
İnsülin	Pankreas	Plazma glukoz yoğunluğunu düzenler



ŞEKİL 16-2 Endokrin aksları düzenleyen geribildirim döngülerinin özeti. MSS, merkezi sinir sistemi. (Jameson JL (ed): Harrison's Endocrinology, 2nd ed. New York, NY: McGraw Hill; 2010, izniyle çoğaltılmıştır.).

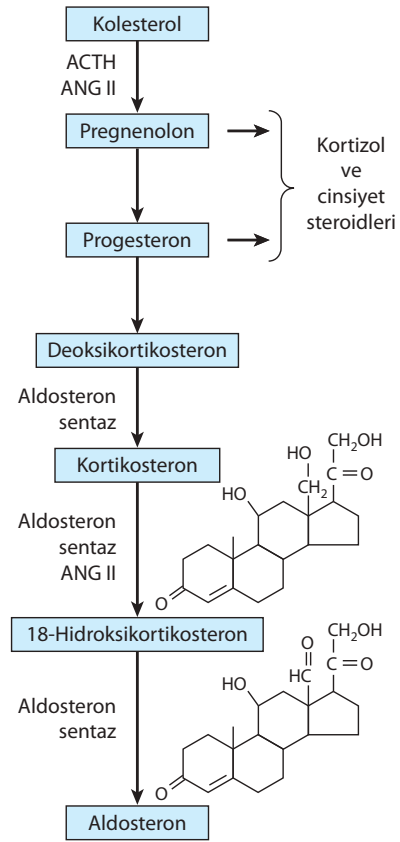
olan C_{21} steroidler ise genellikle 17-hidroksikortikoidler veya 17-hidroksikortikosteroidler olarak adlandırılırlar.

C_{19} steroidler **androjenik etkinliğe** sahiptir. C_{21} steroidler mineralokortikoidler ve glukokortikoidler olarak sınıflandırılırlar. Salgılanan tüm C_{21} steroidler hem mineralokortikoid hem de glukokortikoid etkinliğe sahiptir; **mineralokortikoidler** Na^+ ve K^+ atılımı üzerinde baskın bir etkiye sahipken, **glukokortikoidler** glukoz ve protein metabolizmaları üzerinde daha baskın etkilere sahiptir.

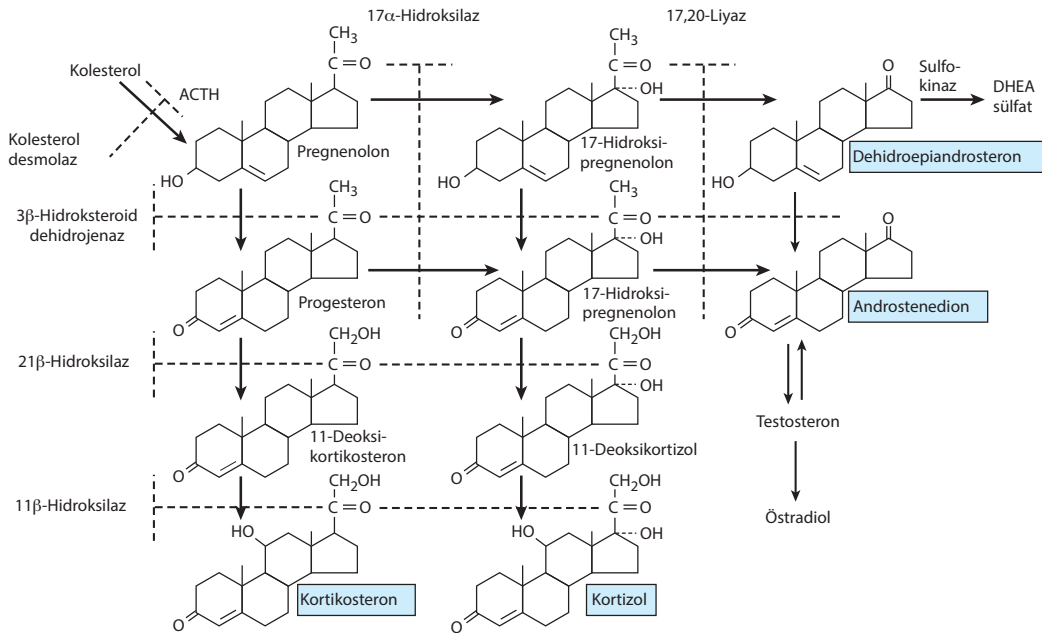
STERÖİD BİYOSENTEZİ

Vücutta sentezlenen adrenokortikal hormonların doğal olarak meydana geldiği başlıca yollar **Şekil 20-1** ve **20-2'**de özetlenmiştir. Tüm steroidlerin öncüsü kolesteroldür. Kolesterolün bir kısmı asetattan sentezlenirken çoğunluğu dolaşımdaki LDL'den alınır. LDL reseptörleri özellikle adrenokortikal hücrelerde bol miktarda bulunmaktadır. Kolesterol, esterlenir ve lipid damlacıklarında depolanır. Lipid damlacıkları içerisinde serbest kolesterel oluşumunu **kolesterol ester hidrolaz** enzimi katalizler. Kolesterol, bir sterol taşıyıcı protein ile mitokondriye taşınır. Mitokondride, **kolesterol desmolaz** ya da **yan zincir ayırma enzimi** olarak bilinen enzim tarafından katalizlenen bir reaksiyonla pregnenolona dönüştürülür. Bu enzim steroid biyosentezinde yer alan çoğu enzim gibi, sitokrom P450 üst ailesinin bir üyesidir ve aynı zamanda **P450_{scc}** veya **CYP11A1** olarak da bilinir.

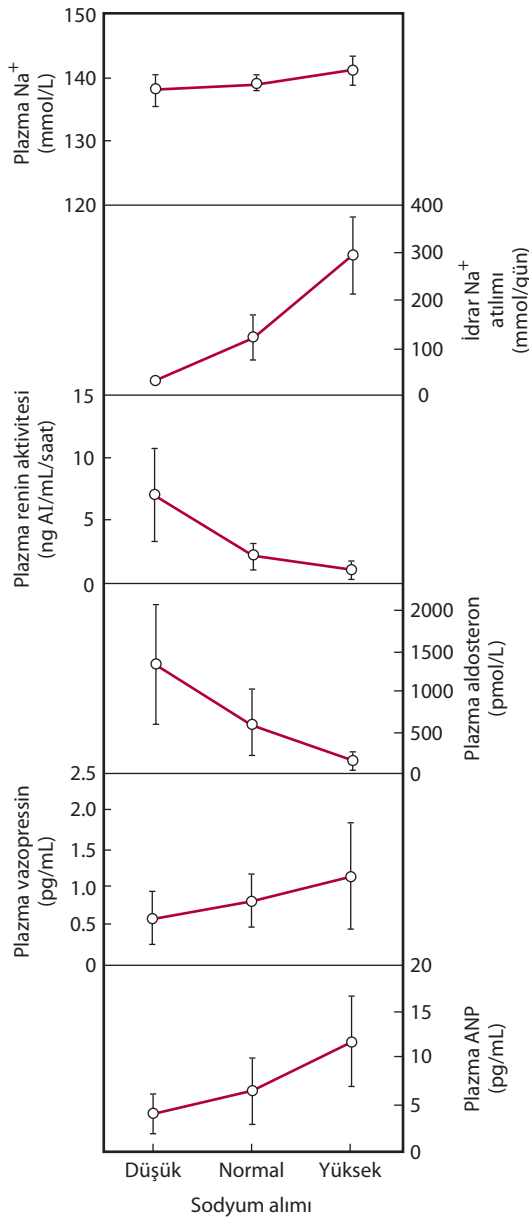
Pregnenolon, **3β -hidroksisteroid dehidrojenaz** ile katalizlenen bir reaksiyonla progesteron oluşturmak üzere bir kısmının dehidrojene edildiği düz endoplazmik retikulumda hareket eder. Bu enzim ayrıca düz endoplazmik retikulumda



ŞEKİL 20-2 Zona glomerulozda hormon sentezi. Zona glomeruloza, 17α -hidroksilaz aktivitesine sahip değildir ve sadece zona glomeruloza, kortikosteronu aldosterona dönüştürebilir, çünkü normal olarak aldosteron sentazı içeren tek bölgedir. ANG II, anjiyotensin II.



ŞEKİL 20-1 Adrenal korteksin zona fasiküla ve zona retikularisindeki hormon biyosentezinin ana hatları. Başlıca salgı ürünlerinin altı çizilmiştir. Reaksiyonlara ilişkin enzimler solda ve grafiğin üstünde gösterilmiştir. Belirli bir enzim eksikliğinde, gölgeli çubuklarla gösterilen noktalarda hormon üretimi engellenir. (Sagnella GA ve ark.'nın verileri: Plasma atrial natriuretic peptide: Its relationship to changes in sodium intake, plasma renin activity, and aldosterone in man. Clin Sci 1987; 72:25)



ŞEKİL 20-3 Düşük, normal ve yüksek sodyumlu diyetlerin normal insanlarda sodyum metabolizması ve plazma renin aktivitesi, aldosteron, vazopressin ve ANP üzerine etkisi. (Sagnella GA ve ark.'nın verileri: Plasma atrial natriuretic peptide: Its relationship to changes in sodium in-take, plasma renin activity, and aldosterone in man. Clin Sci. 1987; 72:25.)

Aşırı androjen sekresyonu, maskülinizasyona (**adrenogenital sendrom**) ve erken psödopuberte veya dişi psödohermafroditizmine neden olur.

Aşırı glukokortikoid sekresyonu gövde obezitesi, morumsu abdominal stria, hipertansiyon, osteoporoz, protein tükenmesi, zihinsel anormallikler ve sıklıkla diabetes mellitus ile pletforik bir görünüm şeklinde bir aydede yüz oluşur (**Cushing sendromu**). Aşırı mineralokortikoid sekresyonu zayıflık, hipertansiyon, tetani, poliüri ve hipokalemi

alkalozla birlikte K⁺ kaybı ve genellikle ödem olmaksızın Na⁺ tutulmasına yol açmaktadır (**hiperaldosteronizm**). Bu durum zona glomeruloza adenoması, tek taraflı veya bilateral adrenal hiperplazi, adrenal karsinom veya GRA gibi primer adrenal hastalığa (**primer hiperaldosteronizm; Conn sendromu**) bağlı olabilir. Primer hiperaldosteronizmlı hastalarda renin sekresyonu baskılanır. Yüksek plazma renin aktivitesine sahip **sekonder hiperaldosteronizm** siroz, kalp yetmezliği ve nefroza neden olur. Artan renin sekresyonu ayrıca, ESS hacmi düşük olduğu için adrenogenital sendromun tuz kaybettiren tipine sahip bireylerde de bulunur (daha önce-sine bakınız). Renal arter daralmasına bağlı renin sekresyonu yüksek olan hastalarda aldosteron sekresyonu artarken, renin sekresyonu yüksek olmayan hastalarda ise aldosteron sekresyonu normaldir. Aldosteronun hipertansiyon ile ilişkisi Bölüm 32'de tartışılmıştır.

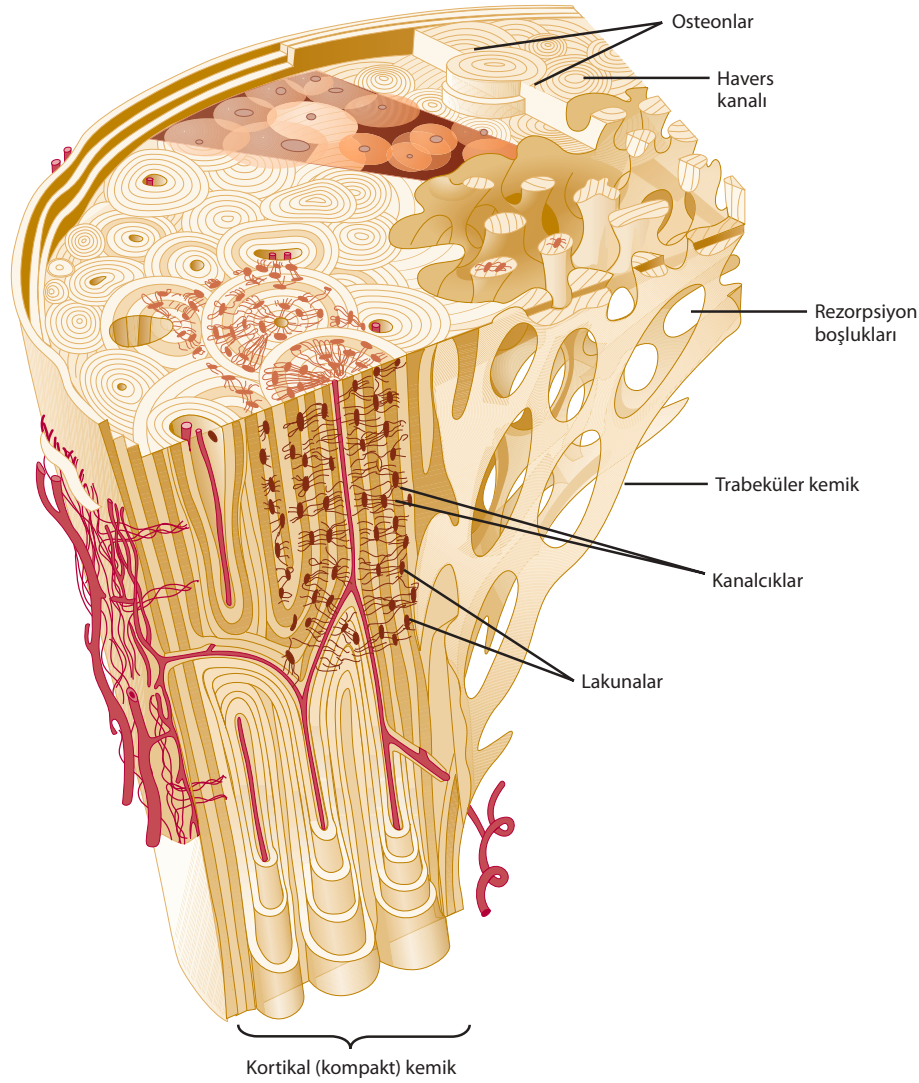
Adrenal korteksi hasarlayan hastalık süreçlerine bağlı gelişen **primer adrenal yetmezlik**, **Addison hastalığı** olarak adlandırılmaktadır. Tüberkülozun nispeten yaygın bir komplikasyonuna bağlı iken şimdi adrenal otoimmün inflamasyonuna bağlı bir durumdur. Hastalar kilo kaybeder, yorulur ve kronik olarak hipotansiftirler. Muhtemelen hipotansiyon kalbin işini azalttığı için hastalar küçük kalbe sahiptir. Nihayetinde şiddetli hipotansiyon ve şok (**addison krizi**) gelişir. Bu durum sadece mineralokortikoid eksikliği değil, aynı zamanda glukokortikoid eksikliğine de bağlıdır. Oruç ölümcül hipoglisemiye ve herhangi bir stres kollapsa neden olur. Su tutulmaktadır ki her zaman bir su intoksikasyonu tehlikesi vardır. Dolaşımdaki ACTH seviyeleri yüksektir. Cildin yaygın bronzlaşması ve kronik glukokortikoid eksikliğinin benekli pigmentasyon özelliği, en azından kısmen ACTH'nın kandaki melanosit uyarıcı hormon (MSH) aktivitesine bağlıdır. Eller ve diş etleri üzerinde cilt kırışıklığına bağlı pigmentasyon yaygındır. Kadınlarda minör menstrüel anormallikler görülür, ancak adrenal cinsiyet hormonlarının eksikliği genellikle normal testis veya overlerin varlığında çok az etkiye sahiptir.

ACTH sekresyonunu azaltan hipofiz hastalıkları nedeniyle **sekonder adrenal yetmezlik** ortaya çıkar ve CRH sekresyonunu bozan hipotalamik bozukluklar **tersiyer adrenal yetmezliğe** neden olur. Her ikisi de birincil adrenal yetmezlikten genellikle daha hafiftir, çünkü elektrolit metabolizması daha az düzeyde etkilenir. İlaveten, pigmentasyon yoktur çünkü her iki durumda da plazma ACTH değeri yüksek değil, düşüktür.

Böbrek problemi ve düşük dolaşım renin seviyesi olan hastalarda izole aldosteron eksikliği vakaları da bildirilmiştir (**hiporeninemik hipoaldosteronizm**). Ayrıca, aldosteronun etkisine direnç olduğunda **psödohipoaldosteronizm** gelişir. Bu sendromlu hastalarda hiperkalemi, tuz kaybı ve hipotansiyon dikkat çeker ve metabolik asidoz gelişebilir.

BÖLÜM ÖZETİ

- Adrenal bez, dopamin ve katekolaminler olan epinefrin ile norepinefrini salgılayan adrenal medulla ve steroid hormonları salgılayan adrenal korteksten oluşur.



ŞEKİL 21-3 Trabeküler ve kortikal kemiğin yapısı. Kortikal kemik enine (üst) ve düşey (alt) gösterilmiştir. (Standring E, *Gray's Anatomy*, 40th ed. Churchill Livingstone/Elsevier, 2008, izniyle çoğaltılmıştır.)

etrafındaki kollajen, silindirik bir yapıdan oluşan **osteonlar** ya da **havers sistemleri** denilen, aynı merkezli tabakalar halinde dizilmişlerdir. Kemik matriksindeki proteinin %90'dan fazlası tendonlar ve cildin de temel proteini olan tip1 kollajendir.

KEMİK BÜYÜMESİ

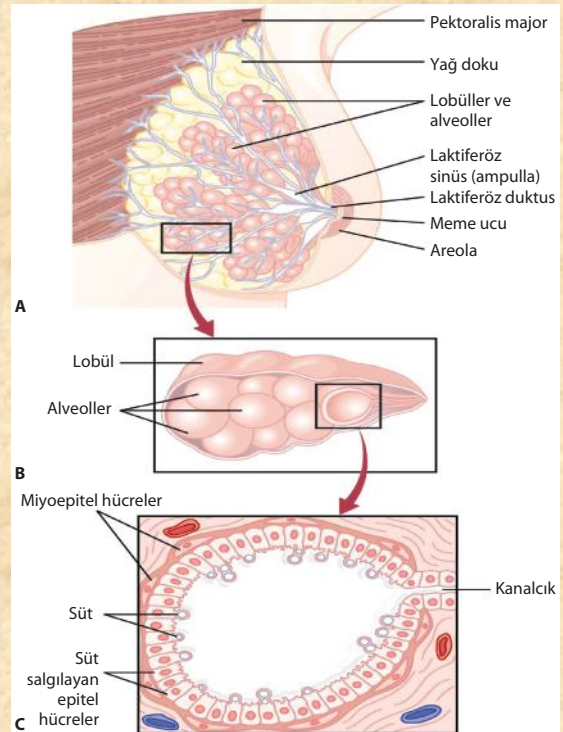
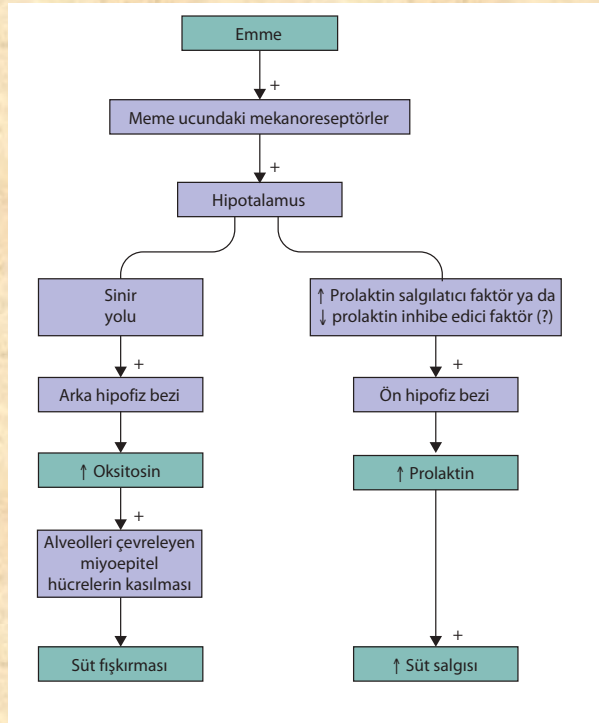
Fötal gelişim süresince bir çok kemik kıkırdak olarak şekillenir ve ardından osifikasyon (**enkondral kemik oluşumu**) ile kemiğe dönüşür. Klavikula, mandibular ve kafatasının bazı kemikleri gibi mezenkimal hücreler tarafından doğrudan oluşturulan (**intramembranöz kemik oluşumu**) kemikler bunun dışındadır.

Büyüme süresince, her uzun kemiğin uç bölgesinde yer alan özelleşmiş bölgeler (epifizler) aktif olarak çoğalan bir kıkırdak yani epifizyel plaka ile kemiğin gövdesinden ayrılırlar (**Şekil 21-4**). Bu plak yapısı kemiğin uç bölgesinde yeni

kemik oluşturduğundan kemiğin uzunluğu artar. Epifiz plakasının genişliği büyüme hızı ile orantılıdır. Boyuna kemik büyümesi epifiz plakaları kemik gövdesinden ayrı kaldığı sürece devam eder ancak epifizlerin gövde ile birleşmesinden sonra (epifizyel kapanma) bu tip büyüme durur. Çeşitli kemiklerin epifizleri düzenli bir sıra ile, son epifiz plakaları da ergenlikten sonra kapanır. Her bir epifizin kapandığı yaş dönemi bilinmektedir ve genç bir bireyin "kemik yaşı" iskeletin radyografisi ile ve hangi epifizin açık ya da kapalı olduğunu öğrenerek belirlenebilir.

Periosteum kemiklerin yüzeyini döşeyen yoğun fibröz, damarlı ve inervasyonu olan bir membrandır. Bu katman kollajenöz dokudan oluşan bir dış katman ve kemik büyümesine katkıda bulunan potansiyeldeki hücreleri içeren ince elastik lifli iç katmandan oluşur. Periosteum eklemlerdeki kıkırdak başlıklar dışındaki tüm kemiklerin yüzeyini kaplar ve bağ ve eklemlerin birleşme alanı olarak iş görür. Kişinin yaşı ilerledikçe periost giderek inceler ve damarlanmasının

Laktasyon



ŞEKİL 22-3 Laktasyon ve süt salgı mekanizması. (Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016, Hall JE, izniyle uyarlanmıştır.)

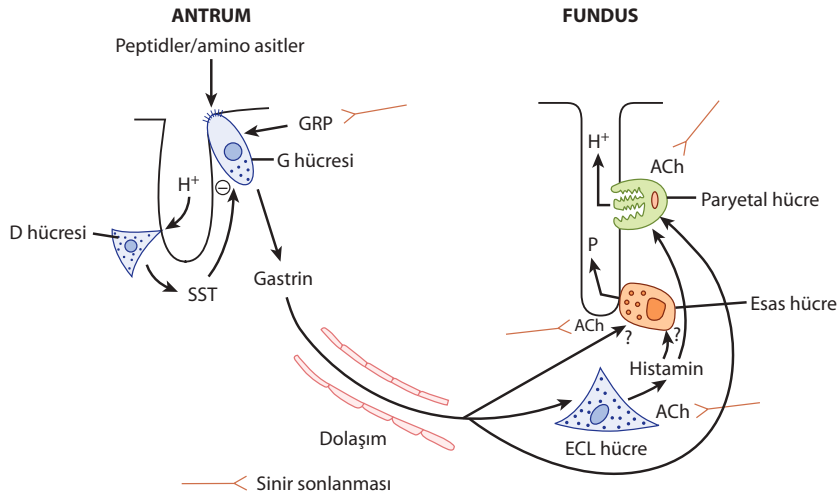
larda, bu döngü **menstrüel** döngü olup uterus mukozası-nın dökülmesiyle ortaya çıkan periyodik vajinal kanama ile karakterizedir (**menstrüasyon**).

- Overler, gebelikte uterusun hazırlanmasında özel fonksiyonlara sahip bir steroid olan progesteron salgılar. Ayrıca gebelik süresince, fötüsün doğumunu kolaylaştıran relaksini de salgılar. Her iki cinsiyette de gonadlar, inhibin B'yi de içeren diğer polipeptidleri de salgılar. İnhibin B ise FSH salgısını inhibe eder.
- Kadınlarda, menopozdan önceki dönem olan perimenopoz 10 yıl kadar sürebilir, bu süre boyunca menstrüel döngüler düzensizleşir ve inhibin seviyesi azalır.
- Menopozda, overler artık progesteron ve 17β -östradiyol salgılayamaz ancak periferel dokularda androstenedionun aromatisasyonu ile çok küçük miktarlarda östrojen üretilir.
- Doğal olarak meydana gelen östrojenler **17β -östradiyol, östron ve östriyol**dür. Bu hormonlar esas olarak over foliküllerinin granüloza hücreleri, korpus luteum ve plasentadan salgılanır. Biyosentezleri ise testosteronu östradiyole ve androstenedionu östrona dönüştüren **aromataz** enzimine (CYP19) bağlıdır. Androstenedionun östrona dönüşümü yağ, karaciğer, kas ve beyinde de gerçekleşir.

ÇOKTAN SEÇMELİ SORULAR

Tüm sorular için, aksi belirtilmedikçe en iyi cevabı seçiniz.

1. 29 yaşından bir kadın, en son menstrüel periyodundan 8 hafta sonra evde hamilelik testi yapıyor ve kadın gebe olduğu için test pozitif çıkıyor. Peki, idrarda bu testle hangi hormon ölçülmüştür?
 - A. Östradiyol
 - B. Progesteron
 - C. Luteinizan hormon
 - D. İnsan koryonik gonadotropini
2. 28 yaşındaki bir kadın kilo alma ve mide bulantısı şikâyetleriyle doktoruna başvuruyor. Doktor kadına 24 haftalık gebelik teşhisi koyuyor. Kadında, dolaşımındaki östradiyol seviyesi plasenta tarafından üretildiği için yüksektir. Hangi steroid hormon üretimi olmadığı için fetüs adrenal bezinde östradiyol sentezlenemez? Fötüs hangi steroid hormonu sentezleyemez?
 - A. Progesteron
 - B. Pregnenolon
 - C. DHEAS
 - D. Kolesterol



ŞEKİL 25-3 Çözünabilir araçlar ve nöral girdiler aracılığıyla gastrik asit ve pepsin salgısının düzenlenmesi. Gastrin, gastrin serbestleyici peptide (GRP) yanıt olarak antrumdaki G hücrelerinden salgılanır ve enterokromaffin benzeri (ECL) hücreler ve paryetal hücrelerin aktivitesini etkilemek üzere kanda dolaşır. ECL hücreleri, paryetal hücreler üzerinde etkili olan histamini salgılar. Sinirlerden serbestlenen asetilkolin (ACh), ECL hücreler, esas hücreler ve paryetal hücreler için bir agonisttir. Esas hücrelerin diğer özgün agonistleri bilinmemektedir. Gastrin salgılanması, lümen asiditesinin antral D hücrelerinden somatostatin serbestlenmesini uyarmasıyla başlatılan negatif geri bildirimle düzenlenir. P, pepsinojen. (Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology*. New York: McGraw-Hill; 2006, izniyle uyarlanmıştır.)

Histamin de H_2 -reseptörleri aracılığıyla paryetal hücre salgısını uyarır. Son olarak, paryetal ve esas hücreler, enterik sinir sonlanmalarından serbestlenen asetilkolin ile de uyarılabilir.

Sefalik fazdaki mide salgısı, büyük oranda üst merkezlerden gelen uyarıları koordine eden dorsal vagal kompleks olarak bilinen beyin bölgesinden kaynaklanan vagal uyarılar ile aktive edilir. Mideye gelen vagal akış GRP ve asetilkolin serbestleyerek salgı işlevini başlatır. Bununla birlikte, besin mideye girmeden önce, birkaç tane daha ek tetikleyici mekanizma vardır ve sekresyon sınırlandırılır. Besin yutulduktan sonra, besin içerikleri önemli miktarda gastrin serbestlenmesine neden olur ve besinin fiziksel varlığı da midneyi gerek gerim reseptörlerini uyarır. Bunlar, lokal ve “vago-vagal” refleksleri aktive ederek gastrik faz sırasında sekresyonu artırır. Besinin varlığı, mide asiditesinin tamponlanmasını da sağlar. Aksi takdirde asidite, somatostatin serbestlenmesini uyarak mide sekresyonunu durduran inhibitör geribildirimini başlatır (Şekil 25-3). Bu, muhtemelen besinin mideden ince bağırsağa geçişinden sonra mide salgısının sonlanmasını sağlayan anahtar mekanizmadır.

Gastrik paryetal hücreler, asit salgılama işlevi için son derece özelleşmiştir. Bu hücrelerde, H^+ iyonlarını paryetal hücreden dışarı aktaran apikal H^+-K^+ ATPaz'a enerji sağlayan çok sayıda mitokondri bulunmaktadır. İstirahatte, proton pompaları tübüloveziküller olarak bilinen zar yapılarında tutulur. Bu veziküller, hücre salgıya başladığında, kanalikül olarak bilinen apikal zar girintileri ile kaynaşarak apikal zar yüzeyini büyük ölçüde artırır ve asit salgısını başlatmak için proton pompalarını yerleştirirler. Apikal zarda ayrıca, potasyum ve klor kanallarını da bulunmaktadır. Salgılanan protonların sayısına eşit sayıda bikarbonat iyonu kana verilir. Bu bikarbonat iyonları, işlevlerini tamamlamış olan mide asidinin nötralize edilmesinde kullanılır.

Gastrin, histamin ve asetilkolin paryetal hücrenin bazolateral zarındaki farklı reseptörlere bağlanırlar. Gastrin ve asetilkolin, sitoplazmaya kalsiyum sekresyonunu uyarak salgıyı artırırken, histamin hücre içi siklik adenosin 3',5'-monofosfatı (cAMP) artırır. Hücrenin aktivasyonundaki bu iki farklı yol sinerjistikdir. Yani, histamin ile birlikte gastrin ya da asetilkolin (ya da üçü de) aynı anda olduğunda, salgı hızı üzerine kendi başlarına olduklarındaki etkilerinin toplamından daha fazla etkilidirler. Bu sayede, her bir uyarandaki küçük değişikliklerle bile, yüksek salgı hızlarına ulaşılabilir. Sinerjizma tedavi açısından da önemlidir, çünkü uyarıcılardan sadece birinin etkisinin bloke edilmesiyle asit salgısı belirgin şekilde azaltılabilir.

Midede günde yaklaşık 2,5 L kadar salgı üretilir. Ancak, bu büyük hacime ve hassas kontrole rağmen, besinlerin sindirim ve emiliminin tam olarak yapılabilmesi için (kobalaminin emilimi dışında) mide salgıları şart değildir. Diğer taraftan, eğer mide salgısı kronik olarak azalır, bireylerin ağız yoluyla alınan enfeksiyonlara karşı yatkınlıkları artabilir.

PANKREAS SALGISI

Pankreas sıvısı, sindirim için çok önemi olan enzimleri içermektedir (Tablo 25-1). Bu sıvının salgılanması hem reflekslerle hem de sekretin ve kolesistokinin (CCK) hormonlarıyla kontrol edilir.

ANATOMİK ÖZELLİKLER

Pankreasın, pankreas sıvısını salgılayan bölümü tükürük bezlerine benzer. Sindirim enzimlerini içeren granüller (zimogen granüller) asinar hücrelerinde yapılar ve ekzositoz ile

mak üzere ikili bir inervasyona sahiptir. VIP ve NO'nun, diğer etkilerine ek olarak besinlerin sindirilmesine eşlik eden kan akımındaki artıştan (hiperemi) sorumlu intrinsek inervasyondaki araçlar olduğu düşünülmektedir.

■ GASTROİNTESTİNAL (MUKOZAL) BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ

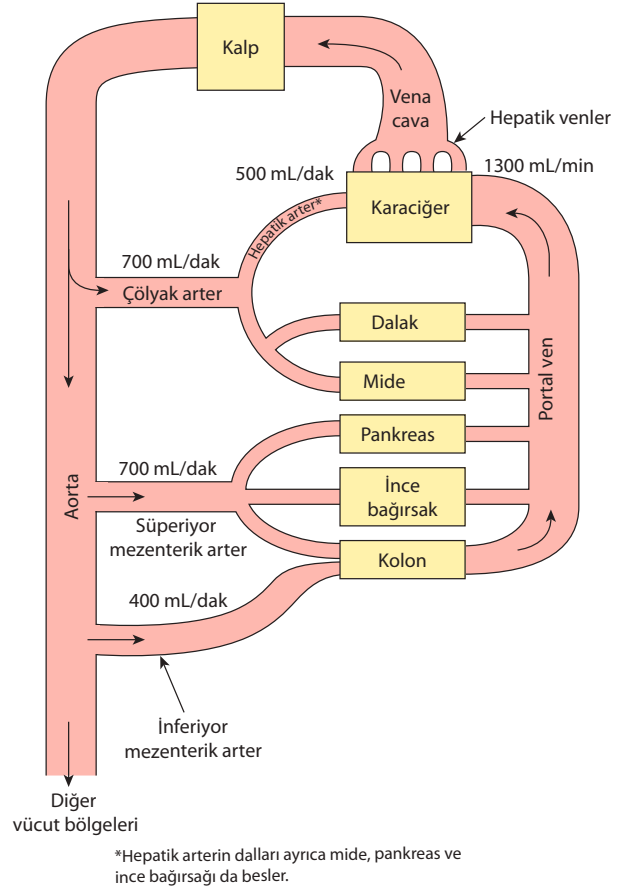
Mukoza bağışıklık sisteminden Bölüm 3'de bahsedilmiştir, fakat burada gastrointestinal sistemin enfeksiyonlar için önemli bir giriş yolu olduğunu tekrarlamakta fayda vardır. Benzer şekilde, bağırsak, yararlı metabolik işlevleri gerçekleştiren ve aynı zamanda patojenlere karşı direncin artmasını sağlayan karmaşık bir komensal (patojenik olmayan) bakteri topluluğu olan mikrobiyotaya ile etkileşimlerden yararlanır. Bu sürekli mikrobiyal uyarım karşısında, bağırsağın dostu düşmandan ayırt etmek için bir dizi hem doğumsal hem de edinilmiş bağışıklık mekanizmasına sahip olması şaşırtıcı değildir. Gerçekten de, intestinal mukoza dolaşımında bulunan daha fazla lenfosit içerir ve ayrıca epitelyal savunma bozulduğunda mukozayı hızlıca savunmak için çok sayıda inflamatuvar hücre içerir. İmmün hücreler ve bu hücrelerin ürünlerinin, özellikle enfeksiyon varlığında ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında olduğu gibi uygun olmayan immün yanıtların devam etmesi durumunda, epitelyum, endokrin hücreler, sinirler ve düz kasların fizyolojik işlevlerini de etkilemesi olasıdır.

■ GASTROİNTESTİNAL (SPLANKNİK) DOLAŞIM

Gastrointestinal kanal, sıra dışı dolaşım özelliklerine sahiptir. Mide, bağırsaklar, pankreas ve karaciğere kan akışı bir dizi paralel devre şeklinde düzenlenir ve bağırsaklar ile pankreas-astaki kanın tamamı portal ven aracılığıyla karaciğere ulaşır. (Şekil 25-7). Bağırsaklar, pankreas ve dalaktan gelen kan, hepatik portal ven ile karaciğere ve karaciğerden de hepatik venler ile inferior vena kavaya akar. İç organlar ve karaciğer çölyak, superior mezenterik ve inferior mezenterik arterlerle kalp debisinin yaklaşık %30'unu alırlar. Karaciğer açlık sırasında portal venden yaklaşık 1300 mL/dk. ve hepatik arterden de yaklaşık 500 mL/dk. kan alır ve portal kan akımı yemeklerden sonra daha da artar.

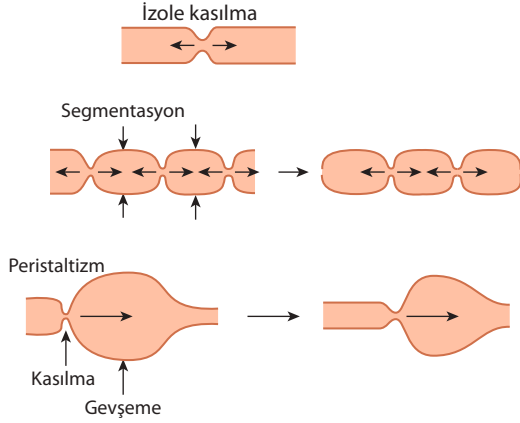
BÖLÜM ÖZETİ

- Gastrointestinal sistem, çok hücreli canlılarda kontrollü besin alımını sağlamak üzere gelişmiştir. Dış çevre ile işlevsel olarak bağlantılıdır.
- Sindirim salgıları öğün bileşenlerini (özellikle makromolekülleri) emilebilecek yapıtaşlarına dönüştürerek değiştirir. Besin bileşenlerine sırasıyla tükürük, mide sıvısı, pankreas sıvısı ve safra etki eder.



ŞEKİL 25-7 Splanknik dolaşımının açık durumundaki gösterimi. Açlık durumunda bile, karaciğerin kan dolaşımının çoğunu portal ven aracılığıyla aldığına dikkat ediniz.

- Yiyecek ve içeceklerle tüketilen suya ek olarak bağırsak ve bağırsağa boşalan organlar günde yaklaşık 8 L sıvı salgılar. Bu sıvıların çoğu geri emilir, sadece yaklaşık 200 mL sıvı dışkıyla atılır. Sıvı salgısı ve emilimi, iyonların ve/veya besinlerin aktif olarak epitelyal taşınımına bağlıdır.
- Gastrointestinal işlevler endokrin, parakrin ve nörokrin mekanizmalar ile bir bütünlük içerisinde kontrol edilir. Hormonlar ve parakrin faktörler besinlerin alınmasına eşlik eden uyarılara cevap olarak enteroendokrin hücreler tarafından salgılanır.
- Enterik sinir sistemi, merkezi sinir sisteminden gastrointestinal kanala gelen bilgiyi aktarmasının haricinde, sıklıkla salgı ve motiliteyi bağımsız olarak düzenleyebilir.
- Bağırsak, hem vücudu patojenlere karşı koruyan hem de normalde lümeninde bulunan kompleks bir mikrobiyotaya verilen yanıtları düzenleyen geniş bir mukozal bağışıklık sisteminine sahiptir.
- Bağırsak, sıra dışı bir dolaşıma sahiptir; venöz kan akımının çoğu doğrudan kalbe dönmez, bunun yerine portal ven ile önce karaciğere yönlendirilir.



ŞEKİL 27-1 Gastrointestinal motilite ve ilerletme şekilleri. İzole bir kasılma içeriği ağızdan ileri doğru hareket ettirir. Segmentasyon, soldan sağa zaman dizisiyle gösterildiği gibi içerikleri bağırsağın kısa süreli gerilmesi sırasında karıştırır. Sol-daki şekildeki dikey oklar birbirini izleyen kasılma bölgelerini göstermektedir. Peristaltizm, hem kasılmayı hem de gevşemeyi içerir ve içerikleri ağızdan uzağa hareket ettirir.

TEMEL ELEKTRİKSEL AKTİVİTE VE MOTİLİTENİN DÜZENLENMESİ

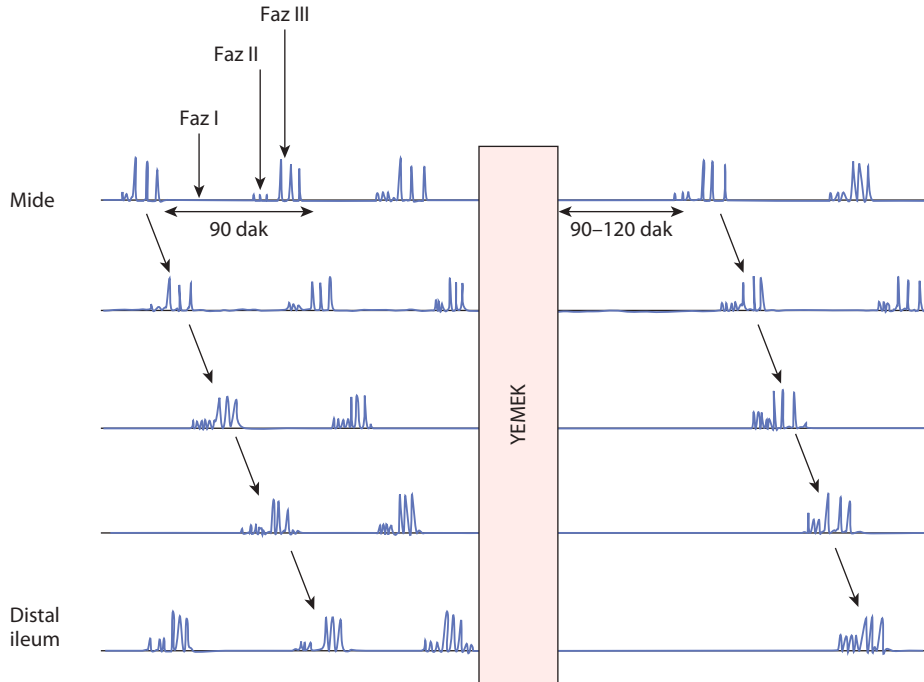
Özofagus ve midenin proksimali dışında, gastrointestinal kanalın düz kası membran potansiyeli yaklaşık -65 ve -45 mV arasında spontan ritmik dalgalanmalara sahiptir. Bu te-

mel elektriksel ritim (BER) düz kası benzeri özellikleri olan, bağırsak düz kas hücrelerine uzun dallı çıkıntılar gönderen pacemaker hücreler olan **intertisyel Cajal** hücreleri tarafından başlatılır.

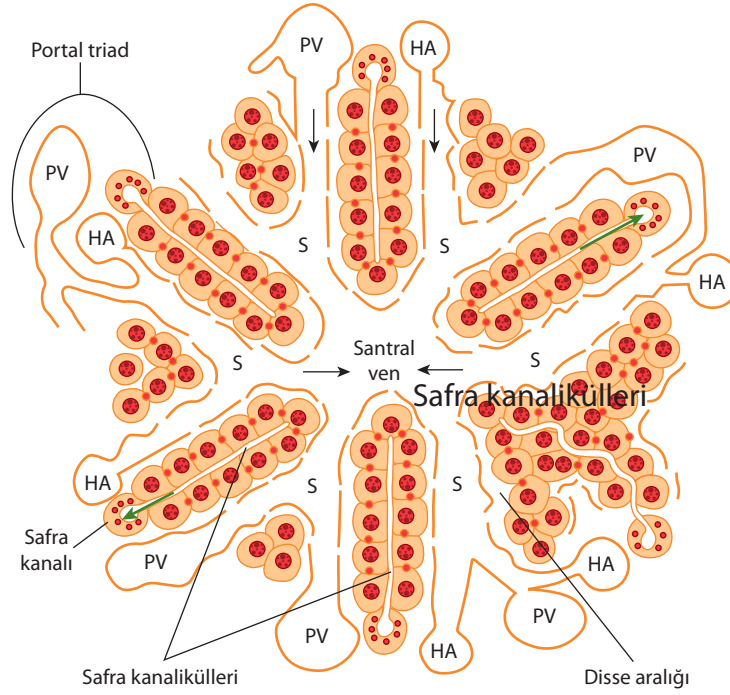
BER'in kendisi nadiren kas kasılmasına neden olur, ancak BER dalgalarının en depolarize kısımlarına eklenmiş olan **dikensi potansiyeller** kas gerimini artırır. Her dikensi potansiyelin depolarize kısmı Ca^{2+} 'un içe doğru akışına ve repolarize kısmı da K^{+} 'un dışa doğru akışına bağlıdır. Asetilkolin, potansiyel sayısını ve düz kasın gerimi artırırken epinefrin, potansiyelleri ve gerimi azaltır. BER'in hızı midede yaklaşık 4/dk'dır. Duodenumda yaklaşık 12/dk'dır ve distal ileumda yaklaşık 8/dk'a düşer. Kolonda BER hızı çekumda 2/dk'dan sigmoid kolonda 6/dk'a yükselir. BER'in işlevi, segmentasyonun ritminin ayarlanmasında olduğu gibi peristaltik ve diğer motor aktiviteleri koordine etmektir.

GÖÇ EDEN MOTOR KOMPLEKS

Açlık sırasında, gastrointestinal düz kaslardaki motor aktivite şekli modifiye edilir, böylece döngüler mideden distal ileuma doğru göç eder. Her döngü veya **göç eden motor kompleksi** (MMC), sessiz bir periyotla başlar (faz I), düzensiz elektriksel ve mekanik aktivite (faz II) ile devam eder ve düzenli aktivitenin ortaya çıkışı ile sona erer (faz III) (Şekil 27-2). MMC'ler motilin tarafından başlatılır ve yemek alımının olmadığı dönemde yaklaşık 100 dakikalık aralıklarla artar. Kasılmalar, yaklaşık 5 cm/dk. hızında göç eder. Her MMC sırasında gastrointestinal kanalı bir sonraki yemeğe hazırla-



ŞEKİL 27-2 Göç eden motor kompleksi (MMC). Üç faz bir sessiz faz (faz I); ilerlemeyen küçük, düzensiz kasılmalardan oluşan bir faz (faz II); ve bağırsağı uzunluğu boyunca süpüren ve yaklaşık 5 dk. süren düzenli aktivite fazından (faz III) oluşur. Tüm döngü, açlık koşullarında her 90-100 dak'da bir tekrar eder. Komplekslerin yemek tarafından tamamen inhibe edildiğine ve 90-120 dk. sonra devam ettiğine dikkat ediniz.



ŞEKİL 28-1 Karaciğerin şematik anatomisi. Hepatositler santral venin çevresinde tabakalarda radyal olarak yerleşmiştir.

Kan, hepatositleri çevreleyen sinüzoidlere (S) boşalan portal ven (PV) ve hepatik arterin (HA) dalları aracılığıyla karaciğere gelir. Kan akımının yönü siyah oklarla gösterilmiştir. Sinüzoidleri döşeyen endotel hücreleri sinüzoidlerden hepatositlerin bazolateral membranına bitişik olan Disse aralığına madde çıkışını bir miktar engellemek amacıyla pencerevidir. Komşu hepatositlerin apikal membranları safra kanalikülünü oluşturur, safrayı kolanjiyositler ile döşeli safra kanallarına taşır. Safra kana ters yönde akar (yeşil oklar). Safra kanalı, portal ven ve hepatik arter birlikte "portal triad"ı oluşturur. (Paulsen DF: *Histology and Cell Biology: Examination and Board Review*. 5th ed. McGraw-Hill, 2010, izniyle uyarlanmıştır.)

KARACİĞERİN DOLAŞIMI

Karaciğerin işlevsek birimi asinüstür. İnsan karaciğeri 100,000 asinüs içerir. Her bir asinüs portal venlerin, hepatik arterlerin ve safra kanallarının terminal dallarını içeren vasküler yapının sonunda yer alır. Kan bu birimin merkezinden periferde bulunan hepatik venlerin terminal dallarına doğru akar. Asinüsün merkezi bölgesi, bazı durumlarda zon 1 olarak adlandırılır, iyi oksijenlenir, ara zon (zon 2) orta düzeyde oksijenlenir ve periferel zon (zon 3) az oksijenlenir ve anoksik hasara en hassas olan kısımdır.

Portal venöz basınç insanda normalde 10 mm Hg civarındadır ve hepatik venöz basınç yaklaşık 5 mmHg'dır. Sinüzoidle yakın olan hepatik arter dallarında ortalama basınç 90 mm Hg civarındadır, fakat sinüzoidlerin basıncı portal venöz basınçtan düşüktür, böylece hepatik arteriyoller boyunca belirgin bir basınç düşüşü oluşur. Öğün sonrası, karaciğere olan portal akım oldukça artar ve 'yedek' sinüzoidler göreve başlar. Böylece, tüm sinüzoidler göreve başlayana kadar portal akım artışı durumunda portal basınç doğrusal olarak artmaz. Bu olay oldukça geçirgen olan karaciğerden sıvı kaybını engellemede önemli olabilir. Gerçekten de, hepatik basınç hastalıklarda artarsa, litrelerce sıvı periton boşluğunda asit olarak birikebilir.

KARACİĞERİN İŞLEVLERİ

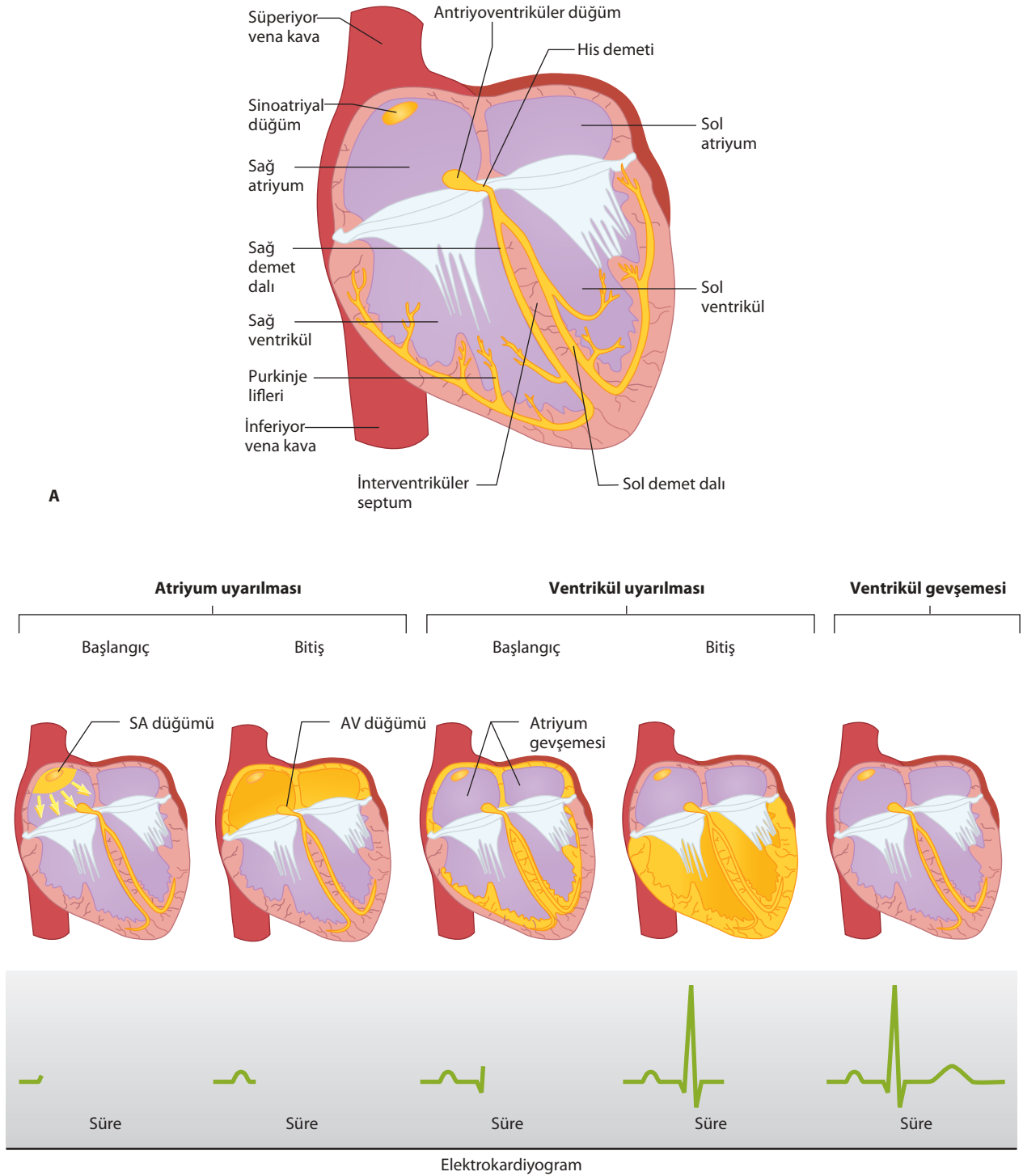
Karaciğerin **Tablo 28-1**'de özetlendiği gibi pek çok karmaşık işlevi vardır. Birkaçına burada kısaca değinilecektir.

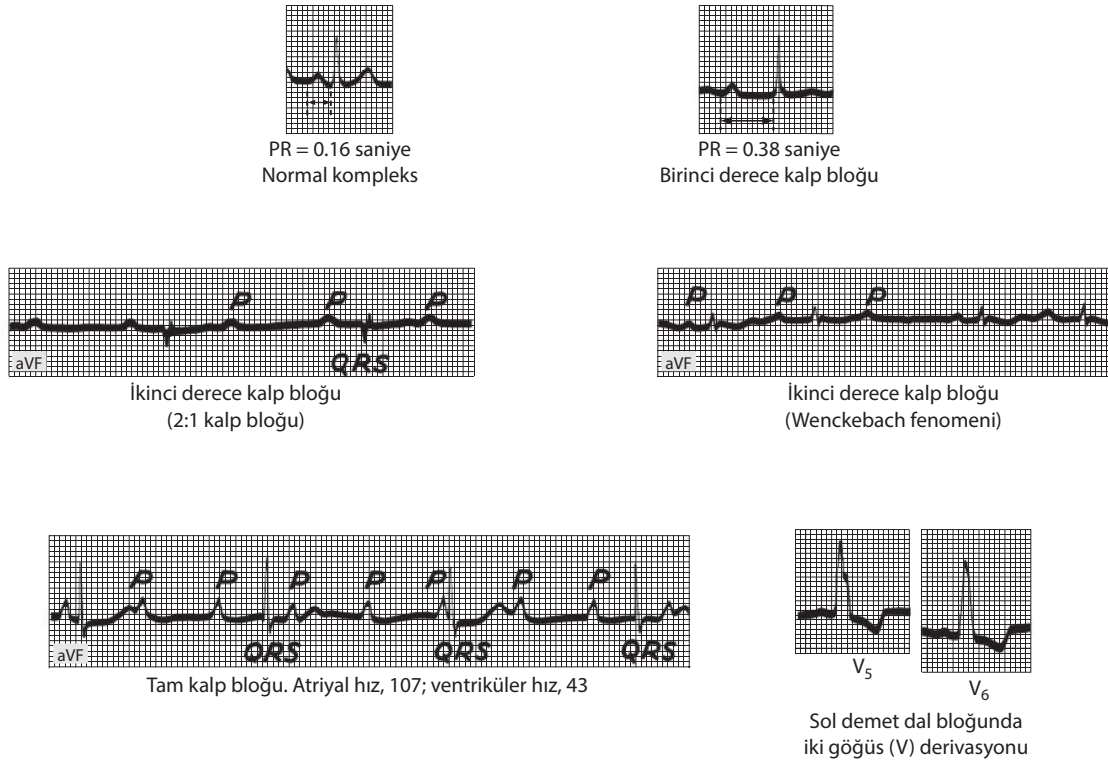
METABOLİZMA VE DETOKSİFİKASYON

Bu bölüm karaciğer metabolizmasının gastrointestinal fizyoloji ile ilişkili kısmına odaklanacaktır. Öncelikle, karaciğer karbonhidrat metabolizmasında glikojenin depolanması, galaktoz ve fruktozun glukozla dönüşümü ve glukoneogenez içeren anahtar role sahiptir. Bu reaksiyonların substratları portal kanla karaciğere iletilen karbonhidrat sindirim ürünlerinden sağlanır. Ayrıca karaciğer kan glukoz seviyesinin sabit tutulmasında önemli bir rol oynar, fazla glukozu kandan uzaklaştırır ve gerektiğinde geri verir, bu durum **glukoz tampon görevi** olarak adlandırılır. Karaciğer yetmezliğinde hipoglisemi siktir. Benzer şekilde, enerji üretimi için yüksek miktarlarda yağ oksidasyonu yapar. Amino asitler ve karbonhidratların 2 karbonlu parçaları da depolanmak üzere yağlara dönüştürülür. Karaciğer ayrıca lipoproteinlerin çoğunu sentezler ve kolesterol sentezleyerek ve fazlasını safra asitlerine dönüştürerek kolesterol homeostazını sürdürür.

lirgin bir kayıp gözlemlendiği dikkat çekmektedir. Bu gecikme kalbe gelen sempatik sinirlerin uyarılması ile kısaltmakta ve vagusun uyarılmasıyla uzamaktadır. Depolarizasyon dalgası septumun üst noktasından itibaren hızlı ileti yapan Purkinje lifleriyle 0,08-0,1 saniye içinde ventrikülün tüm bölümlerine

yayılır. İnsanlarda ventriküler kasın depolarizasyonu inter-ventriküler septumun sol tarafında başlar ve septumun orta kısmı boyunca sağ tarafa hareket eder. Sonrasında depolarizasyon dalgası septumun aşağısına kalbin apeksine doğru yayılır. Ventrikül duvarları boyunca endokardiyal yüzeyden





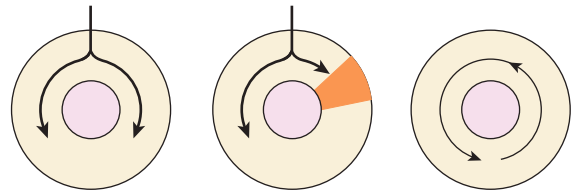
ŞEKİL 29-8 Kalp bloğunda EKG. Normal EKG ile kalp bloğunun değişik formlarını ayrı ayrı yansıtan traseler gösterilmektedir. Atriyumlarla ventriküller arasındaki iletimin yavaşladığı ama tam olarak kesilmediği durumda **tam olmayan kalp bloğu** vardır. Birinci derece kalp bloğunda (sağ üst) atriyal uyarılar ventriküllere ulaşır ancak PR intervali anormal olarak uzundur. İkinci derece kalp bloğunda (ortada solda) atriyal uyarıların hepsi ventriküllere iletilmez; örneğin 2:1 bloğunda bir ventriküler atım her ikinci atriyal atımdan sonra gelir. Alternatif olarak PR intervalinin giderek uzaması ve sonunda bir ventriküler atımın kaybolması şeklinde (Wenckebach fenomeni, ortada sağda) tekrarlayan atım dizileri de olabilir. Her bir kayıp atımdan sonra gelen kalp döngüsüne ait PR intervali genellikle normal ya da yalnızca hafif uzamıştır. Tam kalp bloğu ve sol demet bloğu metin içerisinde tartışılmaktadır.

ya da **trifasiküler blok**) seyrek değildir. HBE, ileti sisteminde sorun olduğunda blok bölgesinin detaylı analizine izin verir.

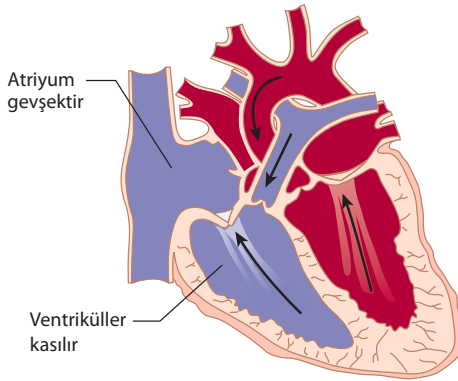
UYARININ EKTOPİK ODAKLARI VE YENİDEN GİRİŞ

Normalde miyokard hücreleri kendiliğinden deşarj olmaz ve öte yandan His demetiyle Purkinje sisteminin de kendiliğinden deşarj olma olasılığı düşüktür, çünkü SA düğümün normal pacemaker hızı bu yapıların kendiliğinden deşarj olma hızından daha çabuktur. His-Purkinje liflerinin veya miyokard liflerinin kendiliğinden deşarj olduğu anormal durumlarda, kalbin **artmış otomatizitesinin** olduğundan söz edilir. Eğer hassas bir **ektopik odak** bir kez deşarj olursa, bir sonraki beklenen normal kalp atımından önce ve geçici olarak kalp ritmini kesintiye uğratan bir atımla sonuçlanır (atriyal, nodal veya ventriküler **ekstrasistol** ya da **prematür atım**). Eğer odak SA düğümünden daha yüksek bir hızda tekrar takrar deşarj olursa, hızlı ve düzenli bir taşikardi ortaya çıkarır (atriyal, ventriküler veya nodal **paroksizmal taşikardi**, ya da **atriyal flutter**).

Paroksizmal aritmilerin daha sık bir nedeni, uyarı dalgasının kapalı bir devre içerisinde durmadan ilerlemesine (**daire hareketi**) neden olan bir iletim bozukluğudur. Örneğin, ileti sistemi bölümlerinden birinin bir tarafında geçici bir blok varsa, uyarı diğer taraftan aşağıya doğru inebilir. Sonrasında eğer blok ortadan kalkarsa, uyarı daha önce bloklu olan tarafta ters yönde ilerleyerek kaynağına dönebilir ve sonra tekrar inerek bir daire hareketi doğurabilir (**Şekil 29-9**). Yeniden giriş AV



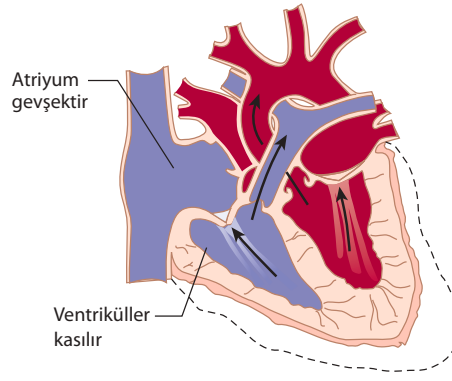
ŞEKİL 29-9 Kardiyak dokuda bir halkanın depolarizasyonu. Normalde uyarı halkanın (sol) her iki yönünde yayılır ve bir uyarı dalının hemen gerisindeki doku refrakterdir. Bir tarafta geçici bir blok oluşursa (**orta**), diğer taraftaki uyarı halkanın etrafından döner ve artık geçici blok ortadan kalkmış olduğu için (**sağ**) uyarı bu alanı geçerek halkada süresiz olarak devam eder (daire hareketi).

A Sistol**İzovolümetrik ventriküler kasılma**

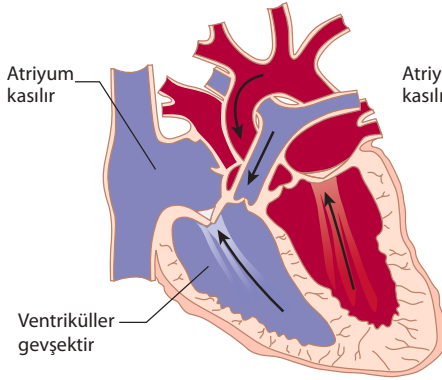
AV kapaklar:	Kapalı
Aortik ve pulmoner kapaklar:	Kapalı

Ventriküler ejeksiyon

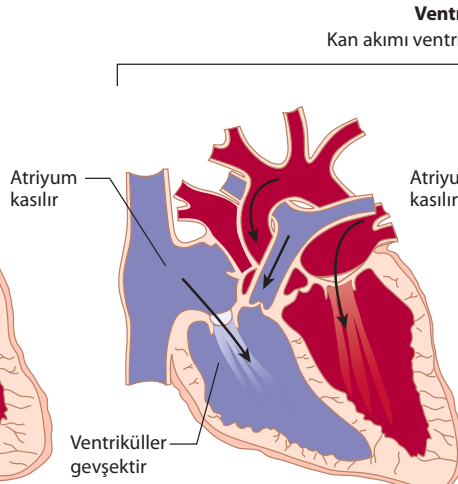
Kan akımı ventriküllerin dışına doğrudur



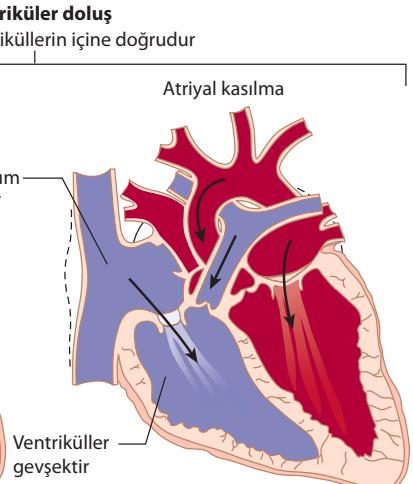
AV kapaklar:	Kapalı
Aortik ve pulmoner kapaklar:	Açık

B Diyastol**İzovolümetrik ventriküler gevşeme**

AV kapaklar:	Kapalı
Aortik ve pulmoner kapaklar:	Kapalı



AV kapaklar:	Açık
Aortik ve pulmoner kapaklar:	Kapalı

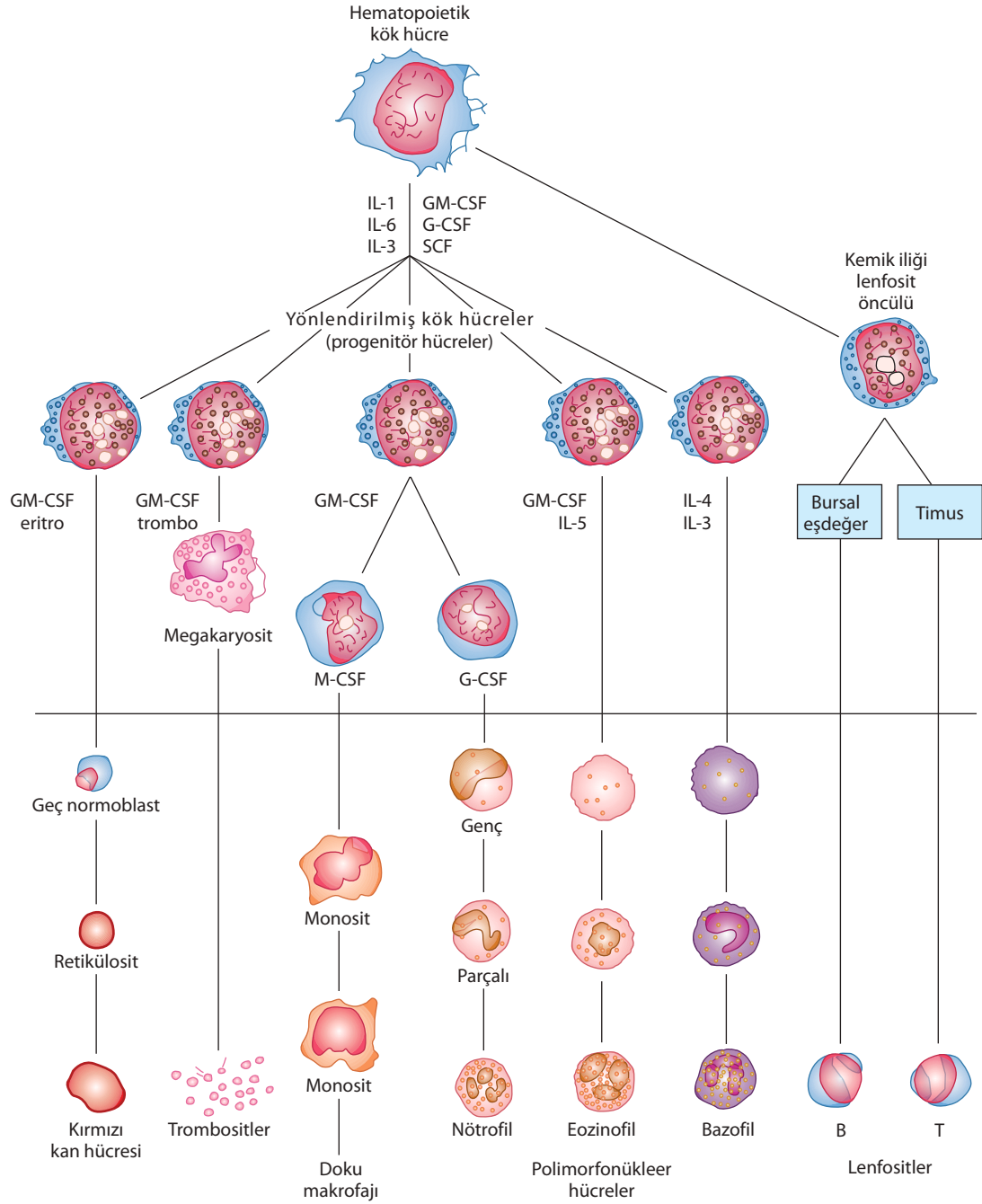


AV kapaklar:	Açık
Aortik ve pulmoner kapaklar:	Kapalı

ŞEKİL 30-1 Kalp döngüsünün bölümleri (A) sistol ve (B) diyastol. Döngünün fazları, kalbin her iki yarısında aynıdır. Basınç farkıyla uyumlu akış yönü bir ok ile gösterilmiştir; bununla birlikte, bir kapak bunu önlerse, akışın gerçekleşmeyeceğine dikkat ediniz. AV, atriyoventriküler.

Aortik ve pulmoner kapaklar açıldığında, **ventriküler ejeksiyon** fazı başlar. Ventriküler ejeksiyon başlangıçta hızlıdır, sistol ilerlerken yavaşlar. Ventrikül içi basınç maksimum düzeye çıkar ve daha sonra ventrikül sistolünün bitmesinden önce bir miktar azalır. Sol ve sağ ventrikül içi basınçların pik düzeyleri sırasıyla, 120 ve 25 mm Hg civarındadır. Sistolün geç döneminde aort içi basınç sol ventrikül basıncını aşar, ancak kısa bir süre için kanın ileri doğru olan hareket ivmesi

korunur. AV kapaklar ventriküler kasılmalar sonucunda aşağı doğru çekilir ve atriyal basınç düşer. Dinlenimde her bir ventrikülden her bir kalp atışında fırlatılan kan miktarı 70-90 ml'dir. **Diyastol-sonu ventriküler hacim** 130 ml civarındadır. Yani sistolün sonunda her bir ventrikülden yaklaşık 50 ml kan kalır (**sistol-sonu hacim**) ve her bir kalp atışında fırlatılan diyastol-sonu ventriküler hacmin yüzdesi anlamına gelen **ejeksiyon fraksiyonu** %65 civarındadır. Ejeksiyon fraksiyo-



ŞEKİL 31-2 Kanın çeşitli şekilli elemanlarının kemik iliği hücrelerinden gelişmesi. Yatay çizginin altındaki hücreler normal periferik kanda bulunur. Bileşenlerin farklılaşmasını uyarıcı eritropoietin (eritro) ve çeşitli koloni uyarıcı faktörlerin (CSF) başlıca etki noktaları belirtilmiştir. Eritro, eritropoietin; G, granülosit; IL, interlökin; M, makrofaj; SCF, kök hücre faktörü; trombo, trombopoietin.

DALAĞIN ROLÜ

Dalak yaşlı veya anormal eritrositleri dolaşımdan uzaklaştıran önemli bir kan filtresidir. Aynı zamanda birçok trombosit içerir ve immün sistemde etkin bir role sahiptir. Anormal eritrositler, normal eritrositler kadar esnek değilse ve bu nedenle dalak sinüslerini kaplayan endotel hücreleri arasındaki dar yarıklardan geçemiyorsa dolaşımdan uzaklaştırılırlar (Klinik Kutu 31-1).

HEMOGLOBİN

Omurgalı eritrositlerinde oksijen taşıyan pigment **hemoglobindir** (Klinik Kutu 31-2). Dört alt üniteden oluşan globüler bir proteindir. Her alt ünite, bir polipeptide konjuge edilmiş demir içeren bir pofirin türevidir olan **hem** içerir. Her hemoglobin molekülünde iki çift polipeptid bulunur. Normal erişkin hemoglobininde (**hemoglobin A**) bu polipeptidler alfa ve beta zincirler olarak isimlendirilir. Yani HbA $\alpha_2\beta_2$ olarak

likte 20 kat artmasına rağmen, büyüklüğündeki artış çok daha fazladır. Sonuç olarak, gebeliğin daha geç döneminde uterus kanından daha fazla O_2 alınır ve uterus kanının O_2 doygunluğu azalır. Kortikotropin serbestletici hormon da, uterus kan akımı artışının düzenlenmesinde önemli rol oynuyor gibi görünmektedir.

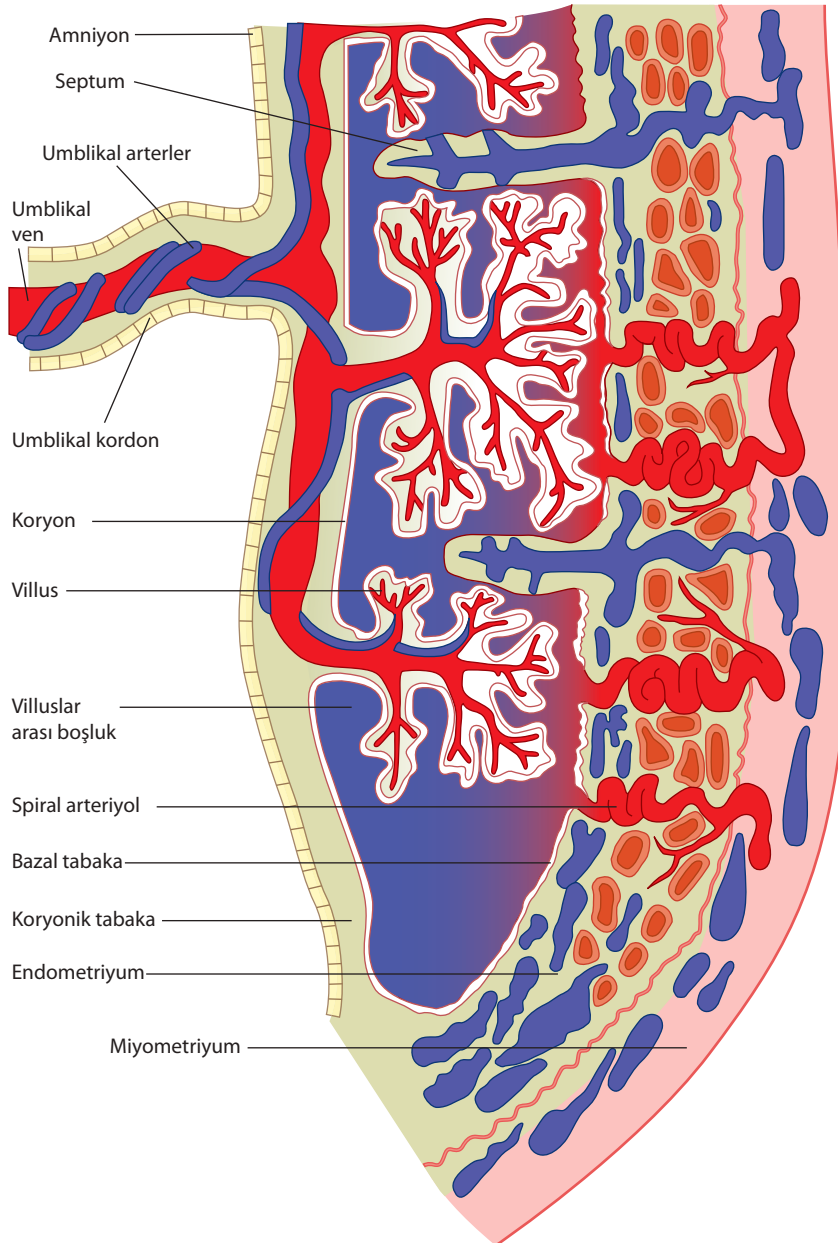
PLASENTA

Plasenta “fötal akciğer”dir (Şekil 33-3 ve 33-4). Bu organın anneye ait bölümü, aslında kanla dolu geniş bir boşluktur (kan sinüsü). Plasentanın fütusa ait bölümünde, fütusun gö-

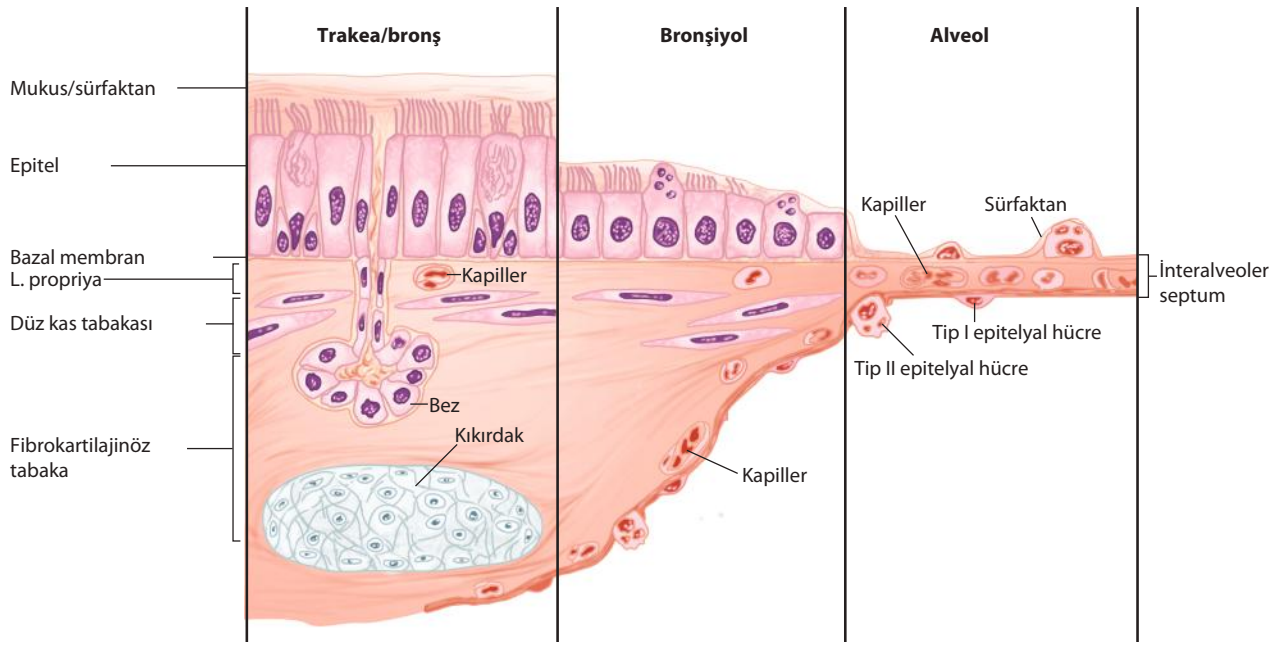
bek bağı arter ve venine ait küçük dalları içeren villuslar bu «gölün» içine uzanmışlardır (Şekil 33-3). O_2 , fötal kan tarafından alınır ve villus duvarları boyunca karbondioksit, dolaşıma verilir. Plasenta aynı zamanda tüm besleyici maddelerin fütusa ve fötal atıkların da anne kanına geçtiği yoldur.

FÖTAL DOLAŞIM

Fötal dolaşımın düzenlenmesi, Şekil 33-4’de şematik olarak gösterilmiştir. Fötal kalp debisinin %55’i plasentadan geçer. İnsanda, göbek kordon veninde kanın O_2 doygunluğu %80 iken erişkin arteryel kanında %98’dir. Duktus venozus bu



ŞEKİL 33-3 Fötal villusların maternal sinüslere uzantılarını gösteren insan plasenta kesitinin şeması.



ŞEKİL 34-2 İletici havayolundan alveole doğru hücrelerin değişimi. Epitelyum tabakası, yalancı çok katlı tabakadan submukozal bezler ile birlikte kuboidal epitele ve daha sonra skuamoz epitele dönüşür. Havayolu değiştikçe alttaki mezenkimal doku ve kapiller yapı da değişmektedir. (Fishman AP: *Fisman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2008. izniyle uyarlanmıştır.)

KLİNİK KUTU 34-1

Kistik Fibroz

Kistik fibroz beyaz ırkta sık görülen genetik bozukluklardan biridir. ABD nüfusunda %3'den fazla birey otozomal resesif geçişli bu hastalık için taşıyıcıdır.

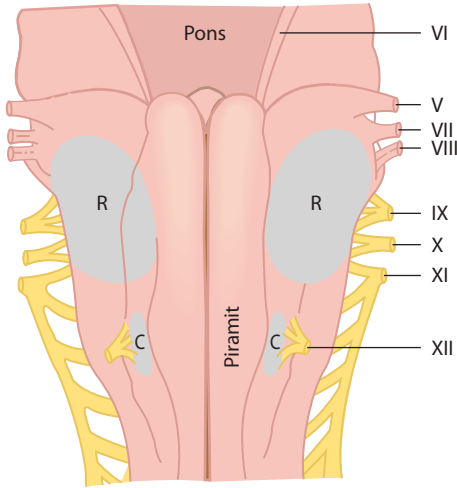
Kistik fibrozda anormal olan gen, 7'nci kromozomun uzun kolunda yer alır ve **kistik fibroz trans membran iletim düzenleyici (CFTR)** proteinini kodlar. Bu protein salgı yapan ve madde emen epitelin apikal membranı üzerinde yerleşik bir Cl⁻ kanalıdır. Kistik fibroza neden olan CFTR geninde bildirilen mutasyon sayısı çoktur (>1000) ve mutasyonlar hücresel fonksiyonlarına göre beş grupta sınıflandırılmıştır (I – V). I. Sınıf mutasyonlar proteinin sentezine izin vermezler. II. Sınıf mutasyonlarda protein üretim kusuru mevcuttur. III. Sınıf mutasyonlarda, kanal düzenlemesinde blok görülür. IV. Sınıf mutasyonlarda iyon kanalının iletkenliği değişmiştir. V. Sınıf mutasyonlarında protein sentezinde azalma vardır. Hastalığın şiddeti, mutasyonun sınıf tipine ve bireye göre değişir. Kistik fibroza neden olan en yaygın mutasyon, proteinin (ΔF508) 508. bölgesindeki fenilalanin kalıntısının yok olmasıdır, tipi II. Sınıf mutasyon olan bu durumda plazma zarına ulaşabilen protein miktarı sınırlanmaktadır.

Kistik fibrozun bir sonucu, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları (özellikle *Pseudomonas aeruginosa*'yla) ve ilerleyerek nihayetinde ölüme neden olan akciğerlerin yıkımıdır. Havayolu duvarlarında gerçekleşen Cl⁻ salgısında engellenme söz konu-

sudur. Ter bezlerinde olduğu gibi Na⁺ geri emiliminin de baskılanması beklenir, fakat akciğerde artmıştır. Akciğerlerde, Na⁺ ve suyun solunum yollarından dışarı alınması diğer salgıların katılaşmasına ve yapışkanlığının artmasına neden olur. Bu durum, mukosilyer asansör fonksiyonu baskılayan azalmış bir perisilyer tabaka ile sonuçlanır ve yerel ortamı antimikrobik salgıların etkinliğini azaltıcı yönde değiştirir.

TEDAVİYE AİT ÖNEMLİ NOKTALAR

Kistik fibrozun geleneksel tedavisi semptomları ile mücadeleyi hedeflemektedir. Göğüs kafesine yönelik fizyoterapi ve mukolitikler, yoğun mukusu seyreltmek ve akciğer temizliğine yardımcı olmak için kullanılır. Antibiyotikler yeni enfeksiyonları önlemek ve kronik enfeksiyonları kontrol altında tutmak için kullanılır. Bronkodilatörler ve anti-inflamatuvar ilaçlar havayolunun genişlemesine ve temizlenmesine yardımcı olmak için kullanılır. Pankreatik enzimler ve besin takviyeleri ise gıda emilimini artırmak ve kilo alımını hızlandırmak için kullanılır. Bu hastalığın kaynağı "tek bir gen" mutasyonu olması nedeniyle, gen tedavisi yakından incelenmiş, ancak sonuçlar başarılı olmamıştır. Son zamanlarda, klinik çalışmalarda moleküler bozuklukları hedefleyen ilaçlar gelişmekte ve daha iyi tedaviler için büyük umutlar vermektedir.



ŞEKİL 36-6 Medullanın ventral yüzeyinde rostral (R) kaudal (C) kemosensitif alanlar. Kraniyel sinirler, piramid ve pons referans noktaları olarak işaretlenmiştir.

CO_2 , kan-beyin bariyeri dahil olmak üzere membrandan hızla geçerken, H^+ ve HCO_3^- yavaş geçer. Beyin ve BOS'a giren karbondioksit hızlı bir şekilde hidrate edilir; H_2CO_3 ayrılır ve böylece, lokal H^+ konsantrasyonu yükselir. Böylece, beyin interstisyel sıvısındaki H^+ konsantrasyonu, arteriyel Pco_2 'ye paralel hale gelir. Omurilik sıvısının H^+ konsantrasyonundaki artış, solunumu orantılı ölçüde uyarır.

ASİT-BAZ DENGESİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERE VENTİLYASYON YANITLARI

Metabolik asidozda, solunum uyarılması belirgindir. Oluşan hiperventilasyon, alveoler Pco_2 'yi ("karbondioksiti uçurarak") azaltır ve böylece, kandaki H^+ konsantrasyonunda kompanse edici bir düşüş oluşturur. Buna karşın, metabolik alkalozda, ventilasyon baskılanır ve arteriyel Pco_2 yükselir, H^+ konsantrasyonu normal düzeyine doğru artırılır. Arteriyel H^+ konsantrasyonundaki artışa ikincil olmayan bir ventilasyon artışı gerçekleşirse, Pco_2 'deki düşüş, H^+ konsantrasyonunu normalin altına düşürür (**solunumsal alkaloz**); buna karşın, plazma H^+ konsantrasyonunda düşüşle ikincil olmayan hipoventilasyon **solunumsal asidoza** yol açar.

CO_2 'YE VENTİLYASYON YANITLARI

Arteriyel Pco_2 normal şartlarda 40 mmHg'da tutulur. Arteriyel Pco_2 artmış doku metabolizmasıyla birlikte arttığında, ventilasyon uyarılır ve CO_2 'in akciğerden atılım hızı, arteriyel CO_2 normale dönünceye ve uyarılma bitinceye kadar artar ve üretimini dengede tutar. Bu geri bildirim mekanizmasının işleyişi CO_2 atılım ve üretimini dengede tutar.

CO_2 içeren bir gaz karışımı solunduğunda alveoler Pco_2 yükselir, arteriyel Pco_2 artar ve daha fazla CO_2 içeren kan medullaya ulaşır ulaşmaz ventilasyon uyarılır. CO_2 atılması artar ve alveoler Pco_2 normale doğru iner. Bu nedenle, inspirasyon

havasındaki Pco_2 'de görülen oldukça büyük artışlar (ör. 15 mm Hg) alveoler Pco_2 'de nispeten hafif artışlar (ör. 3 mm Hg) oluşturur. Bununla beraber, CO_2 normale dönmez ve alveoler Pco_2 'nin hafifçe yüksek olduğu yeni bir dengeye ulaşılır ve CO_2 solunduğu sürece hiperventilasyon devam eder. Solunumun dakika hacmiyle alveoler Pco_2 arasında temel doğrusal bir ilişki ortaya çıkar. Kuşkusuz bu doğrusallığın bir üst sınırı vardır. Solunan gazın Pco_2 'si alveoler Po_2 'ye yakın olduğu zaman, CO_2 'nin atılması güçleşir. Solukla alınan gazın CO_2 içeriği %7'den fazla olduğunda, hiperventilasyona rağmen alveoler ve arteriyel Pco_2 ani olarak yükselmeye başlar. Sonuçta, vücutta CO_2 birikmesi (**hiperkapni**), solunum merkezi dahil merkezi sinir sistemini baskılar ve baş ağrısı, konfüzyon ve nihayetinde komaya neden olur (**CO_2 narkozu**).

OKSİJEN EKSİKLİĞİNE VENTİLYASYON YANITI

İnspirasyon havasının O_2 içeriği azaldığı zaman solunum dakika hacmi artırılır. İnspirasyon havasının Po_2 'si 60 mm Hg'dan daha yüksek ise uyarılma zayıftır ve solunumun belirgin şekilde uyarılması sadece daha düşük Po_2 değerinde meydana gelir (**Şekil 36-9**). Bununla birlikte, arteriyel Po_2 'nin herhangi bir şekilde 100 mm Hg'nın altına düşmesi, karotid ve aortik kemo reseptörlerden çıkan sinirlerde deşarjın artışına neden olur. Sinyal trafiğindeki bu artışın, normal insanlarda Pco_2 60 mm Hg'nın altına inene kadar ventilasyonu arttırmamasının iki nedeni vardır. Öncelikle, hemoglobin (Hb) HbO_2 'ye göre daha zayıf bir asit olduğundan, arteriyel Po_2 düştüğünde ve hemoglobindeki O_2 doygunluğu azaldığında, arteriyel kanın H^+ konsantrasyonunda hafif bir azalma olur. H^+ konsantrasyonundaki azalma, solunumu baskılama eğilimi gösterir. Böylece, ventilasyonda oluşan herhangi bir artış, alveoler Pco_2 'yi düşürür ve bu düşüş de solunumu inhibe etme eğilimindedir. Dolayısıyla, hipoksinin ventilasyon üzerindeki uyarıcı etkileri, arteriyel H^+ konsantrasyonunda ve Pco_2 'de oluşan düşüşün karşı dengeleyici inhibisyon etkilerini bastıracak kadar kuvvetli oluncaya kadar belirgin bir şekilde ortaya çıkmaz.

Alveoler Pco_2 'nin sabit tutulurken, azalan alveoler Po_2 'nin ventilasyon üzerindeki etkileri, **Şekil 36-7**'de gösterilmiştir. Alveoler Pco_2 normalin 2-3 mm Hg üzerindeki bir düzeyde sabit kaldığında, 90-110 mm Hg'lık sınırlar arasında bile ventilasyon ile alveoler Po_2 arasında ters bir ilişki vardır; ancak, alveoler Pco_2 normal değerlerinin altında sabitlendiğinde, alveoler Po_2 60 mm Hg'nın altına düşene kadar hipoksi ventilasyonu uyarmaz.

HİPOKSİNİN CO_2 YANIT EĞRİSİ ÜZERİNDE ETKİLERİ

Yukarıda anlatılan sürecin tam tersi bir deney gerçekleştirildiğinde – yani alveoler Po_2 sabit tutulurken, çeşitli miktarlarda CO_2 solunumuna verilen yanıt incelendiğinde doğrusal bir yanıtla ulaşılmaktadır (**Şekil 36-8**). Karbondioksit yanıtı farklı sabit Po_2 değerlerinde incelendiğinde, yanıt eğrisinin eğimi

350'den fazla USMLE tarzında açıklamalı soru ve cevapları

ALANININ TEMEL TAŞI OLAN KİTAPTAN DERLENMİŞ ÇALIŞMA REHBERİ İLE BİRLİKTE, TIBBİ FİZYOLOJİ SINAVLARI VE USMLE İÇİN ÜSTÜN KAYNAK

İnsan fizyolojisi üzerine dünyanın önde gelen kitaplarından olan *Ganong's Review of Medical Physiology, 25. Baskının* içeriğini temel alan bu güncel referans kaynak 350'den fazla soru ve cevapları ve çok sayıdaki tamamı renkli şekilleriyle, konuyla ilgili temel kavramların açık bir özetini sunmaktadır.

USMLE ve diğer sınavlar için tıbbi fizyolojinin geniş kapsamlı bir özetini oluşturmayı amaçlayan bu güçlü kaynağın yazarları, en fazla önem taşıyan kavram ve şekilleri dikkatlice koruyarak çalışmayı ve öğrenmeyi kolaylaştırmak üzere *Ganong's Review of Medical Physiology, 25. Baskının* içeriğini referans almışlardır.

Yazarlar metine dayalı çalışma sorularını USMLE'de yer alan soru tarzına uygun olacak şekilde yeniden düzenlemişler ve aynı zamanda pek çok yeni soru da eklemişlerdir. Buna ek olarak, her doğru cevabın neden doğru olduğunun ve diğer seçeneklerin neden yanlış oldukları kapsamlı açıklaması ile birlikte yer almaktadır. Bu da ezberlemeyi teşvik etmek yerine fizyolojinin kavramsal şekilde anlaşılmasını teşvik etmektedir. Bunun yanı sıra, öğrenme hedefleri, anahtar terimler ve bölüm sonundaki özet ve sorular gibi çalışmalarınıza yardımcı olacak bölümleri de bulacaksınız.

Eğer çalışmanız sırasında fizyolojinin iyi resimlendirilmiş bir özetine ihtiyaç duyuyorsanız (alanının en saygın kitabının rehberliğinde ve yüzlerce soru ve cevap ile zenginleştirilmiş şekilde) aradığınız bu kitaptır.

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESTE



www.guneskitabevi.com

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel&Faks: (0216) 546 03 47



Türkiye'nin her yerinden...
0505 734 13 13

