

Vander İNSAN FİZYOLOJİSİ

VÜCUT FONKSİYON MEKANİZMALARI



Çeviri

Prof. Dr. Tuncay Özgünen
Prof. Dr. Zeynep Solakoğlu

Eric P. Widmaier
Hershel Raff
Kevin T. Strang

ONDÖRDÜNCÜ BASKI



GÜNEŞ TIP
KITABEVLERİ

Mc
Graw
Hill
Education

ONDÖRDÜNCÜ BASKI VANDER

İnsan Fizyolojisi

Vücut Fonksiyon Mekanizmaları

ERIC P. WIDMAIER

BOSTON UNIVERSITY

HERSHEL RAFF

MEDICAL COLLEGE OF WISCONSIN
AURORA ST. LUKE'S MEDICAL CENTER

KEVIN T. STRANG

UNIVERSITY OF WISCONSIN-MADISON

Çeviri

PROF. DR. TUNCAY ÖZGÜEN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı (Emekli Öğretim Üyesi)

PROF. DR. ZEYNEP SOLAKOĞLU

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Tıp Eğitimi Anabilim Dalı



**GÜNEŞ TIP
KITABEVLERİ**

VANDER İNSAN FİZYOLOJİSİ VÜCUT FONKSİYON MEKANİZMALARI

Türkçe Telif Hakları 2018

ISBN: 978-975-277-708-8

Orijinal Adı: Vander's Human Physiology The Mechanisms of Body Function

Yayınevi: McGraw-Hill

Yazarlar: Eric P. Widmaier, Hershel Raff, Kevin T. Strang

Çeviri: Prof. Dr. Tuncay Özgüven, Prof. Dr. Zeynep Solakoğlu

Orijinal ISBN: 978-1-259-29409-9

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: Mehmet Kurhan

Kapak Uyarlama: Ümit Saçı

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

İSTANBUL

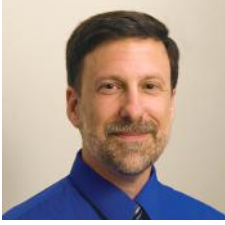
Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KADIKÖY

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

www.guneskitabevi.com

Yazarlarla Tanışalım



ERIC P. WIDMAIER, doktorasını (Ph.D.) 1984 yılında, Endokrinoloji dalında, *Kaliforniya Üniversitesi San Francisco yerleşkesinde* aldı. Doktora sonrası eğitimini, *Worcester Deneysel Biyoloji Vakfı* ve Kaliforniya La Jolla'daki *Salk Enstitüsü*'nde endokrinoloji ve fizyoloji dallarında aldı. Araştırmaları, memelilerde beden kütlesi ve metabolizmanın denetlenmesi, hormon etki işlgeleri ve yüksek yağlı diyetle intestinal ve hipotalamik uyumun moleküler işlgeleri konularına odaklanmıştır. Halen *Boston Üniversitesi*'nde Biyoloji Profesörü olup burada İnsan Fizyolojisi eğitimi vermektedir ve kendisine Fen-Edebiyat Fakültesi tarafından Gitner Seçkin Öğretmen Ödülü ve Boston Üniversitesi tarafından Metcalf Mükemmel Öğretmenlik Ödülleri verilmiştir. Çok sayıda bilimsel ve popüler yayınları bulunmakta olup bunların arasında genel okuyucular için yazılmış fizyoloji kitapları yer almaktadır. Boston'ın banliyösünde eşi Maria ve çocukları Caroline ve Richard ile birlikte yaşamaktadır.



HERSHEL RAFF doktorasını (Ph.D.) 1981 yılında *John Hopkins Üniversitesi*'nde Çevresel Fizyoloji dalında almış ve doktora sonrası eğitimini Endokrinoloji dalında *Kaliforniya Üniversitesi San Francisco yerleşkesi*'nde tamamlamıştır. Halen *Wisconsin Tıp Okulu*'nda Dahiliye (Endokrinoloji, Metabolizma ve Klinik Beslenme), Cerrahi ve Fizyoloji Profesörü ve *Aurora St. Luke Tıp Merkezi*'nde Endokrin Araştırma Laboratuvarı'nın Müdürüdür. *Wisconsin Tıp Okulunda* tıpta lisans ve mezuniyet sonrası öğrencilerine ve klinik meslektaşlarına fizyoloji eğitimi vermektedir. *Wisconsin Tıp Okulu*'nda, yeni oluşturulan programı için Endokrinoloji/Üreme Biriminin Müdürlüğünü yapmaktadır. Üç kez Beckman Temel Bilim Eğitici Ödülü, Mezunlar Derneği'nin Seçkin Öğretmen Ödülünü almış ve her yıl verilen MCW Seçkin Tıp Öğrenci Öğretmeni ödülünü almıştır. *Marquette Üniversitesi* Biyomedikal Bilimlerde yardımcı Profesörlük yapmaktadır. Dr. Raff'ın araştırmaları temel olarak düşük oksijene (hipoksi) uyumdur. Klinik ilgisi ise hipofiz ve böbreküstü hastalıkları olup Cushing sendromunun tanısında kullanılan laboratuvar testlerine özellikle odaklanmıştır. Milwaukee'de eşi Judy ve oğlu Jonathan ile birlikte yaşamaktadır.



KEVIN T. STRANG Master derecesini Zooloji (1988), doktorasını Fizyoloji dalında (1994) *Wisconsin Üniversitesi*'nin Madison yerleşkesinde almıştır. Araştırma alanı, kalp kasında kasılabilirliğin modülasyonundaki hücreler işlgeleridir. *Wisconsin Üniversitesi Madison Tıp ve Halk Sağlığı Okulunda* Genel Fizyoloji ve birinci yıl tıbbi fizyoloji eğitimi vermektedir. UWMadison Eğitici Derneği üyeliğine kabul edilmiş olup Wisconsin Bilim Okur-Yazarlığı İniyatif üyesidir. Kolejler ve yüksekokullarda alkol tüketiminin fizyolojisi hakkında çok sayıda davetli konuşmacı olarak konferans vermiştir. UW Tıp Mezunları, Temel Bilimlerde Seçkin Eğitici ödülünü iki kez almış olup Wisconsin Üniversitesi Sisteminin Eğitimde Underkoffler Birleşik Enerji Mükemmelliği Öğretmen ödülünü de almıştır. 2012'de, Princeton Review Dergisinin "*En İyi 300 Profesör*" listesine girmiştir. Eğitim teknolojisi konusuylla ilgilenen Dr. Strang, öğretici ve öğrencilerin kullanımına sunulan *Vander İnsan Fizyolojisi*'ndeki pek çok resmin canlı resimlerini oluşturmuştur. Eşi Sheryl ve çocukları Jake ve Amy ile Madison'da yaşamaktadır.

TUNCAY ÖZGÜNEN Ankara Askeri Tıp Okulu ve Gülhane Askeri Tıp Akademisi mezunu (1967) olan Dr. Özgünen, 1980 yılında Biyokimya Doçenti, 1988 yılında Fizyoloji dalında Profesör olmuş, 2007 yılında kendi isteği ile Üniversiteden ayrılıp kendi olanakları ile kurduğu Tıbbi Araştırma Merkezi'ne (SETI-I) geçmiştir. Kerem, Emre ve Bilgi adlı üç oğlu ile Esin, Merve, Yasemin adlı üç kızı ve Mahir ve Güneş adlı iki torunu bulunan Dr. Özgünen eşi F. Tuncay Özgünen ile Adana'da yaşamakta olup Anadolu Üniversitesi Açık Öğretim Fakültesi Felsefe bölümünü bitirmiştir (2016) ve halen aynı Fakülte'de sosyoloji bölümü öğrencisidir.

ADAMA

AİLELERİMİZ

MARIA, CAROLINE, VE RICHARD; JUDY VE JONATHAN; SHERYL, JAKE, VE AMY

Kısa İçindekiler Tablosu

EGZERSİZ FİZYOLOJİSİ İNDEKSİ XIV ■ YAZARLARDAN XV ■ A BÖLÜMÜNDE REHBERLE GEZİ XVI ■ GÜNCELLEME VE EKLEMELER XX ■ ÖĞRETME VE ÖĞRENME YARDIMLARI XXIV ■ TEŞEKKÜRLER XXV ■ ÇEVİRMENİN SUNUMU VE TEŞEKKÜR XXVI

1 Homeostaz: İnsan Fizyolojisi için Temel Çerçeve 1	10 Beden Hareketlerinin Denetimi 298	15 Yiyeceklerin Sindirim ve Emilimi 526
2 Bedenin Kimyasal Bileşimi ve Fizyoloji İle İlişkisi 20	11 Endokrin Sistemi 317	16 Organik Metabolizması ve Enerji Dengesinin Düzenlenmesi 564
3 Hücre Yapısı, Proteinler ve Metabolik Yollar 44	KISIM A Hormonlar ve Hormon Denetim Sistemlerinin Genel Özellikleri 318	KISIM A Karbonhidrat, Protein ve Yağ Metabolizmasının Denetim ve Tümlleştirilmesi 565
KISIM B Protein Yapımı, Yıkımı ve Salgılanması 57	KISIM B Hipotalamus ve Hipofiz 331	KISIM B Total-Beden Enerji Dengesi ve Sıcaklığın Düzenlenmesi 578
KISIM C Proteinler ve Ligandlar Arasındaki Karşılıklı Etkileşimler 66	KISIM C Tiroid Bezi 337	
KISIM D Kimyasal Tepkimeler ve Enzimler 71	KISIM D Strese Verilen Endokrin Yanıt 342	
KISIM E Metabolik Yollar 77	KISIM E Büyümenin Endokrin Denetimi 346	
	KISIM F Ca ²⁺ Homeostazının Endokrin Denetimi 353	
4 Moleküllerin Hücre Zarları Üzerinden Geçiş 95	12 Kalp-Damar Fizyolojisi 360	17 Üreme 595
5 Fizyolojide Hücre İşaretleşmesi 118	KISIM A Dolaşım Sistemine Genel Bakış 361	KISIM A Gametogenez, Cinsiyet Tayini ve Cinsiyet Farklılaşması; Üreme Endokrinolojisinin Genel İlkeleri 596
6 Nöronal İşaretleşme ve Sinir Sisteminin Çatısı 136	KISIM B Kalp 370	KISIM B Erkek Üreme Fizyolojisi 605
KISIM A Sinir Sisteminin Hücreleri 137	KISIM C Damar Sistemi 388	KISIM C Erkek Üreme Fizyolojisi 613
KISIM B Zar Potansiyelleri 143	KISIM D Kalp-Damar İşlevinin Tümlleştirilmesi: Sistemik Ateriyel Basıncın Düzenlenmesi 408	
KISIM C Kavşaklar 158	KISIM E Sağlıkta ve Hastalıklarda Kalp-Damar Nakışları (Kalıpları) 416	
KISIM D Sinir Sisteminin Çatısı 171	KISIM F Hemostaz: Kan Kaybının Önlenmesi 428	
7 Duyu Fizyolojisi 189	13 Solunum Fizyolojisi 442	18 Bağışıklık Sistemi 643
KISIM A Genel İlkeler 190	14 Böbrekler ve Su ve İnorganik İyonların Düzenlenmesi 484	19 Tıbbi Fizyoloji: Klinik Olgular Kullanılarak Tümlleştirme 682
KISIM B Özel Duyu Sistemleri 200	KISIM A Böbrek Fizyolojinin Temel İlkeleri 485	KISIM A Çarpıntı ve Sıcağa Tahammülsüzlük Gösteren Bir Kadın 683
	KISIM B İyon ve Su Dengesinin Düzenlenmesi 498	KISIM B Uzun Bir Uçuştan Sonra Göğüs Ağrısından Yakınan Erkek 687
	KISIM C Hidrojen İyonunun Düzenlenmesi 616	KISIM C Karın Ağrısı, Ateş ve Dolaşım Yetmezliği Bulunan Erkek 690
8 Bilinç, Beyin ve Davranış 232		KISIM D Bulantı, Al Basmalı ve Terleme Gösteren Kolej Öğrencisi 694
9 Kas 255		
KISIM A İskelet Kası 256		
KISIM B Düz ve Kalp Kası 284		

EK A E-1

EK B E-17

EK C E-21

FOTOĞRAF KAYNAKLARI K-1

SÖZLÜK/İNDEKS SI-1

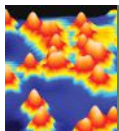
İçindekiler Tablosu

EGZERSİZ FİZYOLOJİSİNİN İNDEKSİ XIV ■ YAZARLARDAN XV ■ BİR BÖLÜMÜ REHBER EŞLİĞİNDE DOLAŞMAK XVI
■ GÜNCELLEME VE EKLEMELER XX ■ TEŞEKKÜRLER XXII ■ ÇEVİRİ ÖNSÖZÜ XXV



1 Homeostaz: İnsan Fizyolojisi için Temel Çerçeve 1

- 1.1 İnsan Fizyolojisinin Kapsamı 2
- 1.2 Beden Nasıl Örgütlenmiştir? 2
 - Kas Hücreleri ve Dokusu 3
 - Nöronlar ve Sinir Dokusu 3
 - Epitel Hücreleri ve Epitel Dokusu 3
 - Bağ Dokusu Hücreleri ve Bağ Dokusu 4
 - Organlar ve Organ Sistemleri 4
- 1.3 Beden Sıvı Bölükleri 4
- 1.4 Homeostaz: Fizyolojinin Belirleyici bir Özelliği 5
- 1.5 Homeostatik Denetim Sistemlerinin Genel Özellikleri 7
 - Geribildirim Sistemleri 8
 - Ayar Noktalarının Yeniden Ayarlanmaları 8
 - İleribildirimli Düzenleme 9
- 1.6 Homeostatik Denetim Sistemlerinin Bileşenleri 9
 - Tepkeler (Refleksler) 9
 - Yerel Homeostatik Yanıtlar 11
- 1.7 Homeostazda Hücreler Arası Kimyasal Habercilerin Rolü 11
- 1.8 Homeostaz ile İlgili Süreçler 12
 - Uyum ve Akklimatizasyon 12
 - Biyolojik Ritimler 12
 - Kimyasal Maddelerin Bedendeki Dengeleri 13
- 1.9 Fizyolojinin Genel İlkeleri 14
- Bölüm 1 Klinik Olgu Sunumu 17
 - DEĞERLENDİRME SORULARI 18
 - FİZYOLOJİDE SIRA SİZDE'NİN YANITLARI 19



2 Bedenin Kimyasal Bileşimi ve Fizyoloji İle İlişkisi 20

- 2.1 Atomlar 21
 - Atomların Bileşinleri 21
 - Atom Sayısı 22
 - Atom Kütlesi 22
 - İyonlar 23
 - Bedenin Atomik Bileşimi 23
- 2.2 Moleküller 23
 - Kovalan Kimyasal Bağlar 23

- İyonik Bağlar 25
- Hidrojen Bağları 25
- Molekül Şekli 25
- İyonik Moleküller 26
- Serbest Radikaller 26

2.3 Çözeltiler 27

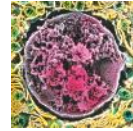
- Su 27
- Moleküler Çözünürlük 28
- Derişim 28
- Hidrojen İyonları ve Asitlik 29

2.4 Organik Molekül Sınıfları 30

- Karbonhidratlar 30
- Lipidler 31
- Proteinler 34
- Nükleik Asitler 38

Bölüm 2 Klinik Olgu Sunumu 41

- DEĞERLENDİRME SORULARI 42
- FİZYOLOJİDE SIRA SİZDE'NİN YANITLARI 43



3 Hücre Çatısı, Proteinler ve Metabolik Yollar 44

KISIM A Hücrenin Çatısı 45

- 3.1 Hücrelerin Mikroskopla Gözlemlenmeleri 45
- 3.2 Zarlar 46
 - Zar Yapısı 46
 - Zar Bağlantıları 49
- 3.3 Hücre Organelleri 51
 - Çekirdek 51
 - Ribozomlar 51
 - Endoplazmik Retikulum 51
 - Golgi Aygıtı 52
 - Endozomlar 52
 - Mitokondriler 52
 - Lizozomlar 53
 - Peroksizomlar 54
 - Vaul'lar 54
 - Hücre İskeleti 55

KISIM B Protein Sentezi, Yıkımı ve Salgılanması 57

- 3.4 Genetik Şifre 57
- 3.5 Protein Sentezi 58
 - Transkripsiyon: mRNA Sentezi 58
 - Çeviri (Translasyon): Polipeptid Sentezi 60
 - Protein Sentezinin Düzenlenmesi 63
 - Mutasyon 64

- 3.6 Protein Yıkımı 64
3.7 Protein Salgılanması 64

KISIM C Proteinler ve Ligandlar Arasındaki Karşılıklı Etkileşimler 66

- 3.8 Bağlanma Noktasının Nitelikleri 66
Kimyasal Özgüllük 67
Afinite 68
Doygunluk 68
Yarışma 69
3.9 Bağlanma Noktasının Niteliklerinin Düzenlenmesi 69
Allosterik Modülasyon 69
Kovalan Modülasyon 70

KISIM D Kimyasal Tepkimeler ve Enzimler 71

- 3.10 Kimyasal Tepkimeler 72
Tepkime Hızlarının Belirleyicileri 72
Geri dönüşümlü ve Dönüşümsüz Tepkimeler 72
Kütlesel Etki Yasası 73
3.11 Enzimler 73
Kofaktörler 74
3.12 Enzim-Aracılı Tepkimelerin Düzenlenmesi 74
Substrat Derişimi 74
Enzim Derişimi 75
Enzim Etkinliği 75
3.13 Çoklu-Enzimli Tepkimeler 76

KISIM E Metabolik Yollar 77

- 3.14 Hücrede Enerji Aktarılması 78
Glikoliz 78
Krebs Döngüsü 80
Oksidatif Fosforilasyon (Fosforilasyon) 82
3.15 Karbonhidrat, Yağ ve Protein Metabolizması 83
Karbonhidrat Metabolizması 83
Yağ Metabolizması 86
Protein ve Amino Asit Metabolizması 87
Metabolizmanın Özeti 88
3.16 Vazgeçilemez (zorunlu = esansiyel) Besinler 89
Vitaminler 89

Bölüm 3 Klinik Olgu Sunumu 91

DEĞERLENDİRME SORULARI 92

FİZYOLOJİDE SIRA SİZDE'NİN YANITLARI 94

4 Moleküllerin Hücre Zarları Üzerinden Hareketi 95

- 4.1 Sızma (Difüzyon) 96
Sızmanın Genliği ve Yönü 96
Sızma Hızı ve Mesafesinin Karşılaştırılması 97
Zarlar Üzerinden Sızma 97
4.2 Aracılı-Taşınma Sistemleri 100
Kolaylaştırılmış Sızma 101
Etkin Taşıma 102
4.3 Osmoz 105
Hücre Dışı Osmolarite ve Hücre Hacmi 108

- 4.4 Endositoz ve Ekzositoz 109

Endositoz 109

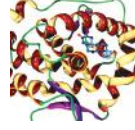
Ekzositoz 111

- 4.5 Epitelden Taşıma 111

Bölüm 4 Klinik Olgu Sunumu 114

DEĞERLENDİRME SORULARI 115

FİZYOLOJİDE SIRA SİZDE'NİN YANITLARI 117



5 Fizyolojide Hücre İşaretleşmesi 118

- 5.1 Almaçlar (Reseptörler) 119

Almaç Tipleri 119

Almaçlar ve Ligandları ile Karşılıklı Etkileşimleri 119

Almaçların Düzenlenmesi 122

- 5.2 İşaret (Sinyal) İletim Yolları 122

Yağda Çözünür Habercilerle Başlatılan Yollar 122

Suda Çözünür Habercilerle Başlatılan Yollar 123

Büyük İkinci Haberciler 126

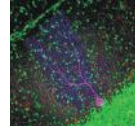
Diğer Haberciler 129

İşaret İletim Yollarında Etkinliğin Kesintiye Uğraması 131

Bölüm 5 Klinik Olgu Sunumu 133

DEĞERLENDİRME SORULARI 134

FİZYOLOJİDE SIRA SİZDE'NİN YANITLARI 135



6 Nöronal İşaretleşme ve Sinir Sisteminin Yapısı 136

KISIM A Sinir Sisteminin Hücreleri 137

- 6.1 Nöronların Yapı ve Bakımları 137
6.2 Nöronların İşlevsel Sınıfları 138
6.3 Glia Hücreleri 140
6.4 Nöral Büyüme ve Tazelenme (Rejenerasyon) 143
Nöronların Büyüme ve Gelişmeleri 141
Nöronların Tazelenmesi (Rejenerasyonu) 142

KISIM B Zar Potansiyelleri 143

- 6.5 Elektriğin Temel İlkeleri 143
6.6 Dinlenim Zar Potansiyeli 144
Dinlenim Zar Potansiyelinin Doğası ve Genliği 144
İyon Derişim Farklarının Katkısı 145
Farklı İyon Geçirgenliklerinin Katkısı 147
İyon Pompalarının Katkısı 148
Dinlenim Zar Potansiyeli Gelişmesinin Özeti 148
6.7 Dereceli Potansiyeller ve Aksiyon Potansiyelleri 149
Dereceli Potansiyeller 149
Aksiyon Potansiyelleri 150

KISIM C Kavşaklar 158

- 6.8 Kavşakların İşlevsel Anatomisi 158**
Elektriksel Kavşaklar 158
Kimyasal Kavşaklar 159
- 6.9 Nörotransmitter Salınma İşlgeleri 159**
- 6.10 Kavşak-ardı Hücrenin Etkinleşmesi 160**
Nörotransmitterlerin Almaçlara Bağlanması 160
Nörotransmitterlerin Almaçlardan Uzaklaştırılması 160
Uyarıcı Kimyasal Kavşaklar 160
Bastırıcı Kimyasal Kavşaklar 161
- 6.11 Kavşaksal Tümlleştirme (Sinaptik Entegrasyon) 161**
- 6.12 Kavşaksal Güç 163**
Kavşak-önü İşlgeleri 163
Kavşak-ardı İşlgeleri 164
Kavşakta İletimin İlaçlar ve Hastalık Tarafından Modifiye Edilmesi 164
- 6.13 Nörotransmitterler ve Nöromodülatörler 165**
Asetilkolin 166
Biyojenik Aminler 166
Amino Asit Nörotransmitterler 168
Nöropeptidler 169
Gazlar 169
Pürinler 170
- 6.14 Nöroefektör İletişim 170**

KISIM CD Sinir Sisteminin Çatısı 173

- 6.15 Merkezi Sinir Sistemi: Beyin 171**
Önbeyin: Serebrum 173
Önbeyin: Diensefalon 174
Arkabeyin: Beyincik (serebellum) 175
Beyinsapı: Ortabayin, Pons ve Medulla Oblongata 175
- 6.16 Merkezi Sinir Sistemi: Omurilik 175**
- 6.17 Periferik Sinir Sistemi 176**
- 6.18 Otonom Sinir Sistemi 178**
- 6.19 Beyine Eşlik Eden Koruyucu Elemanlar 182**
Menenşler ve Beyin-omurilik Sıvısı 182
Kan-Beyin Engeli 182

Bölüm 6 Klinik Olgu Sunumu 185

DEĞERLENDİRME SORULARI 186

FİZYOLOJİDE SIRA SİZDE'NİN YANITLARI 187

7 Duyu Fizyolojisi 189

KISIM A Genel İlkeler 190

- 7.1 Duysal Almaçlar 190**
Almaç Potansiyeli 191
- 7.2 Birincil Duysal Şifreleme 192**
Uyartının Tipi 192
Uyartının Şiddeti 193
Uyartının Konuşlanması 193
Aferent Bilginin Merkezi Denetimi 196

7.3 Duysal Sistemlerde Yukarı Tırmanan Nöral Yollar 196

- 7.4 Assosiyasyon Korteksi ve Algılama İşlemi 198**
Algılamayı Etkileyen Etmenler 198

KISIM B Özel Duyu Sistemleri 200

- 7.5 Somatik Duyu 200**
Dokunma ve Basınç 200
Postür ve Hareket Duyuları 200
Sıcaklık 201
Ağrı 201
Somatosensoryel Sistemin Sinirsel Yolları 204
- 7.6 Görme 204**
Işık 204
Göz Anatomisine Genel Bakış 205
Görmenin Optiği 206
Fotoalmaç Hücreler ve Fototransdüksiyon 208
Görmenin Sinirsel Yolları 210
Renk Görme 213
Renk Körlüğü 213
Göz Hareketleri 214
Gözün Sık Rastlanılan Hastalıkları 215
- 7.7 İşitme 215**
Ses 215
Sesin Kulakta İletilmesi 216
Korti Organındaki Tüy Hücreleri 218
Duymanın Sinirsel Yolları 219
- 7.8 Denge Sistemi 220**
Yarımdaire Kanalları 221
Ütrikül ve Sakkulus 222
Denge Bilgisi ve Yolları 222
- 7.9 Kimyasal Duyular 223**
Tad 223
Koku 224

Bölüm 7 Klinik Olgu Sunumu 227

DEĞERLENDİRME SORULARI 229

FİZYOLOJİDE SIRA SİZDE'NİN YANITLARI 230



8 Bilincin Değişikliğe Uğradığı Durumlar 243

- 8.1 Bilinç Durumları 233**
Elektroensefalogram 233
Uyanıklık Hali 234
Uyku 234
Bilinç Hallerinin Sinirsel Malzemesi 236
Koma ve Beyin Ölümü 238
- 8.2 Bilinçli Deneyimler 239**
Seçici Dikkat 239
Bilinçli Deneyimlerin Sinirsel İşlgeleri 240
- 8.3 Güdülenme ve Duygu 241**
Güdülenme 241
Duygu 242

8.4 Bilincin Değişikliğe Uğradığı Durumlar 243

Şizofreni 243

Duygu-Durum Rahatsızlıkları: Depresyon ve Bipolar Rahatsızlıklar 244

Psikoaktif Maddeler, Bağımlılık ve Tolerans 245

8.5 Öğrenme ve Bellek 246

Bellek 246

Öğrenme ve Belleğin Sinirsel Temeli 247

8.6 Serebral Başatlık ve Dil 248

Bölüm 8 Klinik Olgu Sunumu 251

DEĞERLENDİRME SORULARI 253

FİZYOLOJİDE SIRA SİZDE'NİN YANITLARI 253



9 Kas 255

KISIM A İskelet Kası 256

9.1 Yapı 256

Hücresel Yapı 256

Bağ Dokusunun Yapısı 257

Filamanın Yapısı 258

Sarkomerin Yapısı 258

Diğer Miyofibril Yapıları 259

9.2 İskelet Kası Kasılmasının Moleküler İşlgeleri 260

Zarın Uyarılması: Sinir-Kas Kavşağı 260

Uyarılma-Kasılma Keneti 263

Kayan-Filaman İşlgesi 265

9.3 Tek-Lif Kasılmasının Mekanik 267

Sarsı (İrkilme) Kasılmaları 268

Yük-Hız İlişkisi 270

Frekans-Gerim İlişkisi 270

Uzunluk-Gerim İlişkisi 271

9.4 İskelet Kası Enerji Metabolizması 272

Kreatin Fosfat 272

Oksidatif Fosforlama 273

Glikoliz 273

Kas Yorgunluğu 274

9.5 İskelet Kas Liflerinin Tipleri 274

9.6 Tüm-Kas Kasılması 276

Kas Geriminin Denetlenmesi 276

Kısalma Hızının Denetlenmesi 277

Kasın Egzersize Uyumu 277

Kas ve Kemiklerin Kaldıraç Etkisi 279

9.7 İskelet Kası Rahatsızlıkları 280

Kas Krampları 280

Hipokalsemik Tetani 280

Kas Distrofisi 281

Miyasteniyası Gravis 281

KISIM B Düz ve Kalb Kası 284

9.8 Düz Kasın Yapısı 284

9.9 Düz Kas Kasılması ve Denetlenmesi 285

Çapraz-Köprü Etkinleşmesi 285

Sitozolik Ca^{2+} ın Kaynakları 286

Zarın Etkinleşmesi 287

Düz Kas Tipleri 289

9.10 Kalp Kası 290

Kalp Kasının Hücresel Yapısı 290

Kalp Kasında Uyarılma-Kasılma Keneti 290

Kısım 9 Klinik Olgu Sunumu 293

DEĞERLENDİRME SORULARI 295

FİZYOLOJİDE SIRA SİZDE'NİN YANITLARI 296



10 Beden Hareketlerinin Denetimi 298

10.1 Motor Denetimin Hiyerarşisi 299

İstemli ve İstemsiz Eylemler 300

10.2 Motor Nöronların Yerel Denetimi 301

Ara-nöronlar 301

Yerel Aferent Girdi 301

10.3 Beyin Motor Merkezleri ve Denetledikleri Aşağı-İnen Yollar 306

Beyin Kabuğu 306

Subkortikal ve Beyinsapı Çekirdekleri 307

Beyincik 308

Aşağı İnen Yollar 308

10.4 Kas Tonüsü 310

Anormal Kas Tonüsü 310

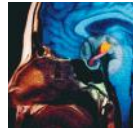
10.5 Dik Duruş Postürü ve Dengenin Sürdürülmesi 310

10.6 Yürüme 311

Bölüm 10 Klinik Olgu Sunumu 313

DEĞERLENDİRME SORULARI 314

FİZYOLOJİDE SIRA SİZDE'NİN YANITLARI 315



11 Endokrin Sistemi 317

KISIM A Hormonlar ve Hormonal Denetim

Sistemlerinin Genel Nitelikleri 318

11.1 Hormonlar ve İç Salgı Bezleri 318

11.2 Hormon Yapısı ve Sentezi 318

Amin Hormonlar 319

Peptid ve Protein Hormonlar 319

Steroid Hormonlar 321

11.3 Kanda Hormon Taşınması 325

11.4 Hormon Metabolizması ve Atılımı 325

11.5 Hormon Etki İşlgeleri 325

Hormon Almaçları 325

Hormon-Almaç Bağlanmasının Uyandırdığı Olaylar 326

Hormonların Farmakolojik Etkileri 327

11.6 Hormon Salgılanmasını Denetleyen Girdiler 327

Mineral İyonları veya Organik Besin Maddelerinin

Plazma Derişimleri Tarafından Denetim 327

Nöronlar Tarafından Denetlenme 328

Diğer Hormonlar Tarafından Denetlenme 328

11.7 Endokrin Rahatsızlıkların Tipleri 328

Hiposekresyon (Az Salgılanma) 328
Hipersekresyon (Aşırı Salgılanma) 329
Az-Yanıtılık ve Çok Yanıtılık 329

KISIM B Hipotalamus ve Hipofiz Bezi 331

11.8 Hipotalamus ve Hipofizi İçeren Denetim Sistemleri 331

Arka Hipofiz Hormonları 332
Ön Hipofiz Bezi Hormonları ve Hipotalamus 332

KISIM C Tiroid Bezi 337

11.9 Tiroid Hormon Sentezi 337

11.10 Tiroid İşlevinin Denetimi 339

11.11 Tiroid Hormonunun Etkileri 339

Metabolik Etkiler 340
İzin Verici Etkiler 340
Büyüme ve Gelişme 340

11.12 Hipotiroidizm ve Hipertiroidizm 340

KISIM D Strese Verilen Endokrin Yanıt 342

11.13 Kortizolün Fizyolojik İşlevleri 342

11.14 Streste Kortizolün İşlevleri 343

11.15 Böbreküstü Yetmezliği ve Cushing Sendromu 344

11.16 Stres Sırasında Salınan Diğer Hormonlar 345

KISIM E Büyümenin Endokrin Denetimi 346

11.17 Kemikğin Büyümesi 346

11.18 Büyümeyi Etkileyen Çevre Etmenleri 347

11.19 Büyüme Üzerine Hormon Etkileri 347

Büyüme Hormonu ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri 347
Tiroid Hormonu 349
İnsülin 349
Cinsiyet Steroidleri 349
Kortizol 349

KISIM F Ca^{2+} Homeostazının Endokrin Denetimi 350

11.20 Ca^{2+} Homeostazının Eftör Noktaları 350

Kemik 350
Böbrekler 351
Mide-Bağırsak Kanalı 351

11.21 Hormonal Denetimler 351

Paratiroid Hormonu 351
1,25-Dihidroksivitamin D 352
Kalsitonin 353

11.22 Metabolik Kemik Hastalıkları 353

Hiperkalsemi 353
Hipokalsemi 354

Bölüm 11 Klinik Olgu Sunumu 355

DEĞERLENDİRME SORULARI 357

FİZYOLOJİDE SIRA SİZDE’NİN YANITLARI 358

12 Kardiyovasküler Fizyoloji 360

KISIM A Dolaşım Sistemine Genel Bakış 361

12.1 Dolaşım Sisteminin Bileşenleri 361

Kan 361
Plazma 362
Kan Hücreleri 362
Kan Akımı 365
Dolaşım 366

12.2 Basınç, Akım ve Direnç 367

KISIM B Kalp 370

12.3 Anatomi 370

Kalp Kası 371

12.4 Kalp Atımının Eşgüdümü 373

Uyarılma Dizgisi 373
Kalbin Aksiyon Potansiyelleri ve SA Düğümünün Uyarılması 374
Elektrokardiyogram 374
Uyarılma-Kasılma Keneti 376
Kalbin Yanıtsız Dönemi 378

12.5 Kalp Döngüsündeki Mekanik Olaylar 378

Diastol Ortasından Diastol Sonuna Kadar Olan Dönem 381
Sistol 381
Erken Diastol 381
Pulmoner Dolaşım Basıncı 382
Kalp Sesleri 382

12.6 Kalp Debisi 383

Kalp Hızının Denetlenmesi 383
Atım Hacminin Denetlenmesi 384

12.7 Kalp İşlevinin Ölçülmesi 386

KISIM C Damar Sistemi 388

12.8 Atardamarlar (Arterler) 389

Arteriyel Kan Basıncı 390
Sistemik Arteriyel Basıncın Ölçülmesi 391

12.9 Arteriyoller 391

Yerel Denetimler 393
Dışsal (ekstrinsik) Denetimler 395
Endotel Hücreleri ve Damar Düz Kası 396
Özgöl Organlarda Arteriyoller Denetim 396

12.10 Kılcaldamarlar (Kapillerler) 396

Kapiller Ağın Anatomisi 398
Kapiller Kan Akımı Hızı 399
Kapiller Duvar Üzerinden Sızma: Besin Maddeleri ile Metabolik Son Ürünlerin Değiş-Tokuşu 399
Kapiller Duvar Üzerinden Kütlesel Akım: Hücre Dışı Sıvının Dağılımı 400

12.11 Toplardamarlar (Venler) 403

Venöz Basıncın Belirleyicileri 403

12.12 Akkan Sistemi (Lenfatik Sistem) 405

Lenf Akımının İşlergesi 406

**KISIM D Kalp-Damar İşlevinin Tümleştirilmesi:
Sistemik Ateriyel Basıncın Düzenlenmesi 408**

- 12.13 Baroalmaç Tepkeleri 411**
Arteriyel Baroalmaçlar 411
Medüller Kalp-Damar Merkezi 412
Arteriyel Baroalmaç Tepkesinin Çalışması 413
Diğer Baroalmaçlar 413
- 12.14 Kan Hacmi ve Arteriyel Basıncın Uzun-Erimli
Düzenlenmesi 414**
- 12.15 Diğer Kalp-Damar Tepkeleri ve Yanıtları 414**

**KISIM E Sağlıkta ve Hastalıklar Kalp-Damar Nakışları
(Kalıpları)i 416**

- 12.16 Kanama ve Hipotansiyonun Diğer Nedenleri 416**
Şok 417
- 12.17 Dikduruş Postürü 417**
- 12.18 Egzersiz 418**
Azami Oksijen Tüketimi ve Antrenman 421
- 12.19 Hipertansiyon 421**
- 12.20 Kalp Yetmezliği 422**
- 12.21 Hipertrofik Kardiyomiyopati 424**
- 12.22 Koroner Arter Hastalığı ve Kalp Krizi 424**
Nedenleri ve Korunma 425
İlaç Tedavisi 426
Girişimler 426
İnme ve TIA 426

KISIM F Hemostaz: Kan Kaybının Önlenmesi 428

- 12.23 Trombosit Tıkacının Oluşması 428**
- 12.24 Kan Pıhtılaşması: Pıhtı Oluşması 429**
- 12.25 Pıhtılaşma-Karşıtı Sistemler 432**
Pıhtı Oluşmasına Karşı Koyan Etmenler 432
Fibrinolitik Sistem 433
- 12.26 Antikoagülan İlaçlar 433**
- Bölüm 12 Klinik Olgu Sunumu 435**

DEĞERLENDİRME SORULARI 438

FİZYOLOJİDE SIRA SİZDE'NİN YANITLARI 439

13 Solunum Fizyolojisi 442

- 13.1 Solunum Sisteminin Örgütlenmesi 443**
Havayolları ve Kan Damarları 443
Gaz Değiş-Tokuşu Noktası: Alveoller 445
Akciğerlerin Göğüs (Toraks) Duvarı ile İlişkisi 446
- 13.2 Ventilasyon ve Akciğer Mekanığı 446**
Soluklar Arasında Transmüral Basınçlar Nasıl Kararlı
Bir Denge Halinde Tutulur? 448
Soluk Alma (İnspirasyon) 449
Soluk Verme (Ekspirasyon) 451
Akciğer Kompliyansı 452
Havayolu Direnci 453
Akciğer Hacimleri ve Kapasiteleri 454

Alveoler Ventilasyon 455

- 13.3 Gazların Alveoller ve Dokular Arasında
Değiş-Tokuşu 456**
Gazların Pay Basınçları (parsiyel basınçları) 458
Alveoler Gaz Basınçları 458
Alveoller ve Kan Arasında Gaz Değiş-Tokuşu 460
Alveollerde Ventilasyon ve Kan Akımı Eşleşmesi 461
Dokular ve Kan Arasında Gaz Değiş-Tokuşu 462
- 13.4 Kanda Oksijenin Taşınması 462**
Po₂'nin Hemoglobin Doygunluğu Üzerine Olan Etkisi
Nedir? 463
Kandaki CO₂ ve Diğer Etmenlerin ve Farklı İzofomların
Hemoglobin Doygunluğu Üzerine Olan Etkileri 465
- 13.5 Kanda Karbon Dioksitin Taşınması 466**
- 13.6 Hidrojen İyonunun Dokular ve Akciğerler
Arasında Taşınması 467**
- 13.7 Solunumun Denetlenmesi 467**
Ritmik Solumanın Nöral Üretilmesi 468
Ventilasyonun Po₂, Pco₂ ve H⁺ Derişimi
Tarafından Denetlenmesi 469
Egzersiz Sırasında Ventilasyonun Denetlenmesi 473
Diğer Ventilasyon Yanıtları 474
- 13.8 Hipoksi 475**
Ventilasyon-Perfüzyon Anormallikleri
Neden O₂'i CO₂ Daha Fazla Etkiler? 475
Amfizem 475
Yüksek İrtifaya Uyumlanma (İklimlenme) 476
- 13.9 Akciğerlerin Solunumsal Olmayan İşlevleri 476**
- Bölüm 13 Klinik Olgu Sunumu 480**

DEĞERLENDİRME SORULARI 481

FİZYOLOJİDE SIRA SİZDE'NİN YANITLARI 483

**14 Böbrekler ve Su ve İnorganik İyonların
Düzenlenmesi 484**

KISIM A Böbrek Fizyolojisinin Temel İlkeleri 485

- 14.1 Renal İşlevler 485**
- 14.2 Böbrekler ve İdrar Sisteminin Yapısı 485**
- 14.3 Temel Renal Olaylar 489**
Glomerüler Süzme 490
Tübüler Geri Emilim 493
Tübüler Salgılama 494
Tübüler Metabolizma 495
Zar Kanalları ve Taşıyıcıların Düzenlenmesi 495
Tübüllerde "İşbölümü" 495
- 14.4 Renal Klirens Kavramı 495**
- 14.5 İşeme 496**
İdrar Kaçımına (İnkontinenz) 497

KISIM B İyon ve Su Dengesinin Düzenlenmesi 498

- 14.6 Sodyum ve Suyun Total-Beden Dengesi 498**
- 14.7 Sodyum ve Suyun Temel Renal Olayları 499**
Birincil Etkin Na⁺ Geri Emilimi 499
Su Geri Emilimi ile Na⁺ Geri Emiliminin Birbirine
Kenetlenmesi 499

İdrarın Deriştirilmesi: Zıt-akım Çoğaltıcı Sistem 501

14.8 Renal Sodyum Düzenlenmesi 505

GFR'nin Denetlenmesi 506

Na⁺ Geriemiliminin Denetlenmesi 506

14.9 Renal Su Düzenlenmesi 509

Vazopressin Salgılanmasının

Osmoalmaç Denetimi 509

Vazopressin Salgılanmasının

Baroalmaç Denetimi 510

14.10 Bir Örnek Özet: Terlemeye Yanıt 510

14.11 Susama ve Tuz İştahı 518

14.12 Potasyumun Düzenlenmesi 511

K⁺un Renal Düzenlenmesi 511

14.13 Kalsiyum ve Fosfat İyonlarının Renal Tarafından Düzenlenmesi 512

14.14 Özet - İşbölümü 513

14.15 Diüretikler 513

KISIM C Hidrojen İyonunun Düzenlenmesi 516

14.16 Hidrojen İyonu Kazanma ve Yitirmenin Kaynakları 516

14.17 Bedende Hidrojen İyonunun Tamponlanması 517

14.18 Homeostatik Denetlemelerin Tümleştirilmesi 517

14.19 Renal İşlgeler 517

HCO₃⁻ Ele Alınması 517

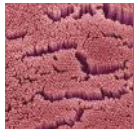
Plazmaya Yeni HCO₃⁻ Eklenmesi 518

14.20 Asidoz ve Alkalozun Sınıflandırılması 519

Bölüm 14 Klinik Olgu Sunumu 521

DEĞERLENDİRME SORULARI 523

FİZYOLOJİDE SIRA SİZDE'NİN YANITLARI 524



15 Yiyeceklerin Sindirilmesi ve Emilmesi 526

15.1 Sindirim Sistemine Genel Bakış 527

15.2 Mide-bağırsak Kanalı Duvarının Yapısı 528

15.3 Sindirim Kanalı ve Aksesuar Organlarının Genel İşlevleri 531

15.4 Sindirim ve Emilim 533

Karbonhidrat 534

Protein 534

Yağ 535

Vitaminler 537

Su ve Mineraller 538

15.5 Sindirim Kanalı Olayları Nasıl Düzenlenmektedir? 538

Temel İlkeler 539

Ağız, Farinks ve Yemekborusu 541

Mide 543

Pankreas Salgıları 548

Safra Oluşumu ve Salgılanması 550

İnce Bağırsak 552

Kalın Bağırsak 553

15.6 Mide-Bağırsak Kanalının Fizyopatolojisi 554

Ülserler 554

Kusma 556

Safra Taşları 556

Laktoza Tahammülsüzlük 557

Kabızlık ve İshal 557

Bölüm 15 Klinik Olgu Sunumu 561

DEĞERLENDİRME SORULARI 562

FİZYOLOJİDE SIRA SİZDE'NİN YANITLARI 563



16 Organik Metabolizması ve Enerji Dengesinin Düzenlenmesi 564

KISIM A Karbonhidrat, Protein ve Yağ Metabolizmasının Denetim ve Tümleştirilmesi 565

16.1 Emilim ve Emilim Ardı Dönemlerde Olaylar 565

Emilim Dönemi 565

Emilim Ardı Dönemi 568

16.2 Emilim ve Emilim Ardı Durumların Endokrin ve Nöral Denetlenmesi 570

İnsülin 570

Glükagon 574

Adrenalin ve Karaciğer İle Yağ Dokusuna

Giden Sempatik Sinirler 574

Kortizol 575

Büyüme Hormonu 575

Hipoglisemi 576

16.3 Egzersiz ve Streste Enerji Homeostazı 576

KISIM B Total Beden Enerji Dengesi ve Sıcaklığın Düzenlenmesi 565

16.4 Enerji Harcanmasının Genel İlkeleri 578

Metabolik Hız 579

16.5 Total-Beden Enerji Depolarının Düzenlenmesi 580

Yiyecek Alınmasının Denetimi 581

Gülbüzlük ve Şişmanlık 582

Enerji Bozuklukları: Anoreksiya Nervoza ve

Bulimia Nervoza 583

Ne Yememiz Gerekir? 583

16.6 Beden Sıcaklığının Düzenlenmesi 583

Isı Kaybetme ve Kazanma İşlgeleri 584

Sıcaklığı Düzenleyen Tepkeler 585

Sıcaklığa Uyumlanma (Aklimatizasyon) 587

16.6 Ateş ve Hipertermi 587

Bölüm 16 Klinik Olgu Sunumu 590

DEĞERLENDİRME SORULARI 592

FİZYOLOJİDE SIRA SİZDE'NİN YANITLARI 594



17 Üreme 595

KISIM A Gametogenez, Cinsiyetin Belirlenmesi ve Cinsel Farklılaşma; Üreme Endokrinolojisinin Genel İlkeler 596

- 17.1 Gametogenez 596
- 17.2 Cinsiyetin Belirlenmesi 598
- 17.3 Cinsel Farklılaşma 598
 - Gonadların Farklılaşması 598
 - İç ve Dış Genitallerin Farklılaşması 598
 - Beynin Cinsel Farklılaşması 601
- 17.4 Üreme Endokrinolojisinin Genel İlkeleri 602
 - Androjenler 602
 - Östrojenler ve Progesteron 603
 - Gonad Steroidlerinin Etkileri 603
 - Hipotalamo-Hipofizo-Gonadal Denetim 603

KISIM B Erkek Üreme Fizyolojisi 605

- 17.5 Anatomi 605
- 17.6 Spermatogenez 606
 - Sertoli Hücreleri 607
 - Leydig Hücreleri 607
 - Olgun Spermin Üretimi 608
- 17.7 Spermin Taşınması 608
 - Ereksiyon 608
 - Ejakülasyon 609
- 17.8 Erkek Üreme İşlevlerinin Hormonal Denetlenmesi 609
 - Testislerin Denetlenmesi 609
 - Testosteron 610
- 17.9 Buluğ (Püberte) 611
 - İkincil Cinsiyel Özellikleri ve Büyüme 611
 - Davranış 611
 - Anabolik Steroid Kullanılması 611
- 17.10 Hipogonadizm 611
- 17.11 Andropoz 612

KISIM C Kadın Üreme Fizyolojisi 613

- 17.12 Anatomi 614
- 17.13 Ovaryum İşlevleri 614
 - Oogenez 615
 - Folikülün Büyümesi 615
 - Korpus Luteumun Oluşması 617
 - Ovaryum Hormonlarının Sentez Noktaları 617
- 17.14 Ovaryum İşlevinin Denetlenmesi 617
 - Erken ve Orta Folliküler Evrelerde Follikül Gelişmesi ve Östrojen Sentezi 618
 - LH Patlaması ve Ovülasyon 620
 - Lüteal Evre 621
- 17.15 Adet Döngüsündeki Uterus Değişiklikleri 621
- 17.16 Gonadal Steroidlerin Ek Etkileri 623

- 17.17 Buluğ 623
- 17.18 Dışide Cinsel Yanıt 624
- 17.19 Gebelik 624

- Yumurtanın Taşınması 624
- Cinsel Temas, Sperm Taşınması ve Kapasitasyon 624
- Dölleme 625
- Erken Gelişme, İmplantasyon ve Placenta Oluşması 626
- Gebelik Sırasında Hormonal ve Diğer Değişiklikler 629
- Doğum 630
- Emzirme 633
- Gebelikten Korunma 635
- Kısırlık 636

- 17.20 Menopoz 636

Bölüm 17 Klinik Olgu Sunumu 639

- DEĞERLENDİRME SORULARI 640
- FİZYOLOJİDE SIRA SİZDE'NİN YANITLARI 642



18 Bağışıklık Sistemi 643

- 18.1 Bağışıklık Yanıtlarına Aracılık Eden Hücre ve Salgılar 644
 - Bağışıklık Hücreleri 644
 - Bağışıklık Hücre Salgıları: Sitokinler 645
- 18.2 Doğal Bağışıklık Yanıtları 645
 - Beden Yüzelerinde Savunmalar 645
 - Yangı 645
 - İnterferonlar 650
 - Toll-Benzeri Almaçlar 651
- 18.3 Uyumcul Bağışıklık Yanıtlar 652
 - Genel Bakış 652
 - Lenfoid Organlar ve Lenfositlerin Kaynakları 652
 - Hümmoral ve Hücre-Aracılı Yanıtlar: B ve T Hücrelerinin İşlevleri 654
 - Lenfosit Almaçları 654
 - T Hücrelerine Antijen Sunumu 658
 - NK Hücreleri 659
 - Bağışıklık Hoşgörüsünün Gelişmesi 660
 - Antikor-Aracılı Bağışıklık Yanıtları: Bakteriler, Hücre Dışı Virüsler ve Toksinlere Karşı Savunma 660
 - Virüs-Enfekte Hücreler ve Kansere Hücrelerine Karşı Savunmalar 664
- 18.4 Enfeksiyonun Sistemik Belirtileri 665
- 18.5 Enfeksiyona Karşı Direnci Değiştiren Etmenler 667
 - Edimsel İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS) 668
 - Antibiyotikler 669
- 18.6 Zararlı Bağışıklık Yanıtları 669
 - Doku Reddi 669
 - Transfüzyon Tepkileri 669
 - Allergi (Aşırı Duyarlılık) 670
 - Otoimmün Hastalık 672
 - Aşırı Yangısal Yanıtlar 672

- 18.4 Enfeksiyonun Sistemik Belirtileri 665

- 18.5 Enfeksiyona Karşı Direnci Değiştiren Etmenler 667
 - Edimsel İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS) 668
 - Antibiyotikler 669

- 18.6 Zararlı Bağışıklık Yanıtları 669

- Doku Reddi 669
- Transfüzyon Tepkileri 669
- Allergi (Aşırı Duyarlılık) 670
- Otoimmün Hastalık 672
- Aşırı Yangısal Yanıtlar 672

Bölüm 18 Klinik Olgu Sunumu 678

- DEĞERLENDİRME SORULARI 680
- FİZYOLOJİDE SIRA SİZDE'NİN YANITLARI 681



19 Tıbbi Fizyoloji 682

KISIM A Çarpıntı ve Sıcağa Tahammülsüzlük Gösteren Bir Kadın 683

- 19.1 Olgu Sunumu 683
- 19.2 Fizik Bakı 683
- 19.3 Laboratuvar Testleri 684
- 19.4 Tanı 684
- 19.5 Fizyolojik Tümleştirme 686
- 19.6 Tedavi 686

KISIM B Uzun Bir Uçuştan Sonra Göğüs Ağrısından Yakınan Erkek 687

- 19.7 Olgu Sunumu 687
- 19.8 Fizik Bakı 687
- 19.9 Laboratuvar Testleri 688
- 19.10 Tanı 688
- 19.11 Fizyolojik Tümleştirme 689
- 19.12 Tedavi 689

KISIM C Karın Ağrısı, Ateş ve Dolaşım Yetmezliği Bulunan Erkek Olgu 690

- 19.13 Olgu Sunumu 690
- 19.14 Fizik Bakı 690

19.15 Laboratuvar Testleri 690

19.16 Tanı 691

19.17 Fizyolojik Tümleştirme 692

19.18 Tedavi 693

KISIM D Bulantı, Al basması ve Terleme Gösteren Kolej Öğrencisi 694

19.19 Olgu Sunumu 694

19.20 Fizik Bakı 694

19.21 Laboratuvar Testleri 695

19.22 Tanı 695

19.23 Fizyolojik Tümleştirme 695

19.24 Tedavi 696

EK A: Test Sorularının Yanıtları A-1

EK B: Klinik Deyimlerin İndeksi A-17

EK C: Kanda Sıklıkla Ölçülen Değişkenlerin Derişim Sınırları A-21

Resimlerin Alındığı Kaynaklar C-1

SÖZLÜ/İNDEKS SI-1

Egzersiz Fizyolojinin İndeksi

EGZERSİZ TİPLERİ

Aerobik, 278
Ağırlık kaldırma, 274, 278–79, 420
Direnç egzersizi, 277–78, 421, 592
Orta düzeyde egzersiz, 420, 420t, 473
Uzun-mesafe koşusu, 274, 278
Yüzme, 420, 420t, 474

İSKELET KASI ÜZERİNE OLAN ETKİLER, 277– 79

Ağrı, 278–79
Arteriyoller (genişler), 409, 418–20, 419ş
Besin maddelerinin kullanılması, 273, 576–77
Egzersize uyum, 277–79
Glüköz yakalama ve kullanma (artar), 273, 576–77, 576ş
Kramplar, 280
Hipertrofi, 257, 278
Motor birimlerin devreye sokulması, 277
Oksijenin kandan özütlenmesi (artar), 464
Özet, 282–83
Yaşa bağlı değişiklikler, 278
Yerel kan akımı (artar), 275, 393, 409, 418–19, 418ş
Yerel metabolizma hızı (artar), 580
Yerel sıcaklık (artar), 294, 418
Yorgunluk, 274, 274ş

KALP-DAMAR SİSTEMİ ÜZERİNE OLAN ETKİLER, 4181 – 421

Atım hacmi (artar), 419–21, 419ş, 420t, 421ş
Atriyal pompalama (atriyal fibrilasyon), 376
Azami oksijen tüketimi (artar), 421, 421ş
Böbrek kan akımı (azalır), 364, 418, 418ş
Denetleme işlgeleri, 419–20, 419ş
Denetleme işlgeleri, Koroner kan akımı (artar), 418, 418ş
Deri kan akımı (artar), 418, 418ş
İskelet kasi kan akımı (artar), 275, 393, 409, 418–19, 418ş
Kalp debisi (artar), 383, 418–21, 418ş–19ş, 420t, 421ş
Egzersiz sırasında dağılım, 418, 418ş
Kalp hızı (artar), 419–21, 419ş, 420t, 421ş
Kalp krizleri(ne karşı koruyucu), 426
Koroner kan akımı (artar), 418, 418ş
Lenf akımı (artar), 406
Mide-bağırsak kan akımı (azalır), 418, 418ş
Ortalama arteriyel basınç (artar), 409, 418–20, 419ş, 420t
Özet, 427
Venöz dönüş (artar), 419–21
İskelet kasi pompasının rolü, 404, 419–20, 420ş
Solunum pompasının rolü, 404, 419–20, 420ş

ORGANİK METABOLİZMA ÜZERİNE OLAN ETKİLER, 584–85

Adrenalin salgılanması (artar), 576–577
Büyüme hormonu salgılanması (artar), 576
Diabetes mellitus (a karşı korur), 592
Glükagon salgılanması (artar), 576–77, 576ş
İnsülin salgılanması (azalır), 576–77, 576ş
Karaciğerden glüközün ayaklandırılması (artar), 576
Kas tarafından glüközün yakalanması (artar), 273, 576–77, 576ş
Kortizol salgılanması (artar), 576
Metabolizma hızı (artar), 580
Plazma glüköz değişiklikleri, 273, 576–77, 576ş
Plazma laktik asiti (artar), 273, 472–73, 473ş
Sempatik sinir sistemi etkinliği (artar), 577
Yakıt homeostazı, 576–77
Yakıt kaynağı, 80, 84, 273, 576

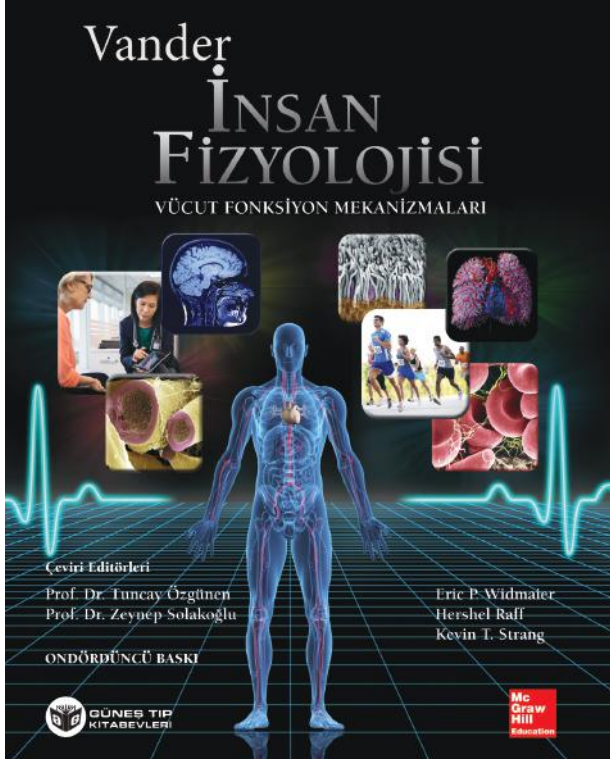
SOLUNUM ÜZERİNE OLAN ETKİLER, 473

Alveoler gaz basınçları (orta derecede egzersizde değişiklik olmaz), 459–60, 472–73, 474ş
Egzersizde solunumun denetlenmesi, 467–75, 474ş
Hava akımı (artar) 443
Kapiller sızma, 461
Oksijen borcu, 273
Ventilasyon (artar), 473, 474ş
Hering-Breuer tepkesinin rolü, 469
Soluk verme, 451, 468ş
Solunum hızı (artar), 456, 469
Solunumun derinliği (artar), 273, 456

DİĞER ETKİLER

Adet görme işlevi, 624
Bağışıklık işlevi, 667
Beden sıcaklığı (artar), 74, 588, 588ş
Kas yorgunluğu, 274, 274ş
Merkezi Komut Yorgunluğu, 274
Metabolik asidoz, 519
Metabolizma hızı (artar), 580
Mide-bağırsak kan akımı (azalır), 418, 418ş
Osteoporoz (a karşı korur), 353
Stres, 342
Terleme, 510
Yaşlanma, 278
Zayıflama, 583, 592

Fizyolojide Başarıya Giden Çizgi



Klinik uygulama, güncel olgular ve eğitim teknolojilerinin öğrencilere sunumuna yardım etmek için bir dizi pedagojik özelliği sergilemekten mutluluk duyuyoruz. *Vander'in İnsan Fizyolojisi*'ni kullanarak kendinize ait fizyolojideki başarı çizginizi yaratmanız için bütün bu parçalar bir araya getirilmiştir.

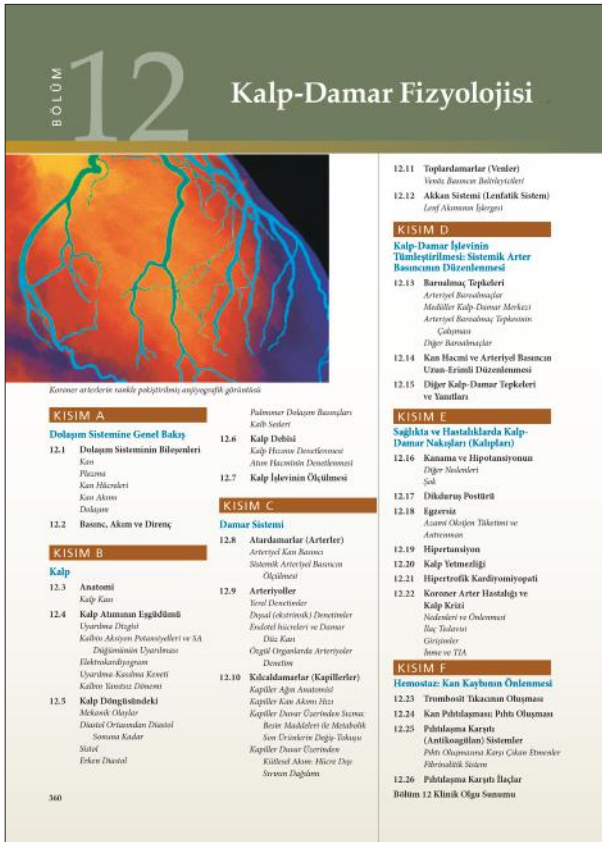
Kitabın bu baskısının kapağı yaşam çizgisini yani EKG'yi yansıtmaktadır. Bu kapak aynı zamanda bu kitabın ana konuları olan homeostaz, hücresel ve moleküler işlevin organ sistemleri, fizyopatoloji ve egzersiz ile tümleştirmesini de simgelemektedir.

Bu tema ve diğerleri Bölüm 1'de "Fizyolojinin Genel İlkeleri" başlığı ile tanıtılmaktadır. Bu ilkeler, taşıdıkları önemi sürekli anımsatmak için kitabın geri kalan bölümlerinin tümü ile bütünleştirilmiştir. Her bölüm bu ilkelerden o bölümde ele alınan materyel ile özellikle ilişkili olanlarının bir genel tekrarı ile başlamaktadır. Bu ilkeler daha sonra bölüm içinde verilen özgül örneklerle pekiştirilmektedir.

Son olarak her bölümün sonuna bir değerlendirme materyeli yerleştirilmiş olup bu materyeli kullanan öğrenciler o bölümde sunulan malzemeyi ve bu malzemenin fizyolojik ilkelerle olan bağlantısını anlayıp anlamadıklarını görmek için ivedi bir geri bildirim elde edeceklerdir. Bu değerlendirme materyeli çözümleyici ve eleştirel düşünmenizi gerektirir ve yanıtları da bir ek bölümde size sunulmuştur.

Ders kitapları gitgide daha fazla oranda dijital içerikle bütünleşirken McGraw-Hill Eğitim, Vander'in İnsan Fizyolojisi'ni dijital içeriği ile birlikte sunmakta ve bu içerik gelişme ve genişlemesini sürdürmektedir. Kitabın yazarlarından Kevin Strang'ın Dijital Yazar görevini yüklediğini bildirmekten mutluyuz. İçeriğin önemi anlamış kişiler olarak kendisini yazılı metine bütünüyle adanmış bir kişinin dijital içeriğe de kendisini adanmasının önem taşıdığını sanıyoruz. Ondördüncü baskının dijital sunumunda sağlanan çok büyük ilerlemeyi göreceğinizi biliyoruz.

Bir Bölümü Rehber Eşliğinde Dolaşmak



Bölüm Girişi

Her bölüm, okuyucuya bölüm içeriğini kısaca özetleyen bir giriş kısmı ile başlamaktadır. Kitabın ondüördüncü baskısına öğrenciye, Fizyolojinin Genel İlkelerinden (Bölüm 1'de anlatılmıştır) o bölümle ilgili olanın bir animatılması yapılmıştır.

Fizyolojinin Genel İlkeleri

Fizyolojinin Genel İlkeleri, taşıdıkları önemi sürekli vurgulamak için her bölümle tümleştirilmiştir. Her bölüm, o bölümde ele alınan konu ile özellikle ilgili olan ilkelerin bir tekrarı ile başlamaktadır. Bu ilkeler daha sonra bölüm içindeki özgül örnekler ve bazı şekillere eşlik eden Sıra Sizde paragrafları ile pekiştirilmektedir.

Maddelerin yüksek derişimde bulundukları bir yerden daha düşük derişimde bulundukları bir yere rastgele hareket ederek girmeleri (sızıma) birkaç hücre çapından daha uzun bir mesafe için hücrelerin metabolik gereksinimlerini karşılayamamaları kadar çok yavaşır. Bu nedenle, büyük, çok hücreli bedenimiz moleküller ve diğer maddeleri, hücreler, dokular ve organlarımız arasındaki uzun mesafelerde daha hızlı taşıyacak bir organ sistemine gereksinim duyar. Bu amaç, bir pompa (kalp); birbirine bağlanmış borulardan oluşan bir takım (kan damarları veya damar sistemi); ve boruları doldurarak, su, solumlar ve hücreler içeren sıvı bir bağ dokusundan (kan) oluşan dolaşım sistemi (kalb-damar sistemi de denir) ile başlanır. Bölüm 9'da kalp ve kan damarı duvarlarında bulunan kalp ve damar hücrelerinin ayrı ayrı işlevleri ve kuvvet üretme için kullandıkları işlevler ayrıntılı olarak anlatılmış olup bu bölümde, bu kasılmaların nasıl oluştuğunu ve kan dolaşım sisteminin işlevi nasıl hareket ettirdiğini öğreneceksiniz.

Bölüm 1'de anlatılan fizyolojinin genel ilkeleri bu bölümde sık sık karşınıza gelecektir. Örneğin Kısım A'da, kan basıncı, kan akımı ve kan akımına karşı gösterilen direnç arasındaki ilişkileri öğreneceksiniz ve bu da, fizyolojik olayların kimya ve fizik yasaları tarafından dayatıldığı olmasına dair genel fizyoloji ilkesine klasik bir örnek oluşturmaktadır. Yapının işlevinin belirleyicisi olduğu ve bunların birlikte etkiye uğradıklarına dair genel fizyoloji ilkesi bu bölüm boyunca karşınıza çıkacaktır; bir örnek olarak, farklı kan damarları tipine ait yapıların nasıl bunların sıvı değişimlerine katkıda bulunmadıklarını, kan basıncını düzenlemeye görev almadıklarını veya kan için bir depo görevi yapmadıklarını belirlediğini öğreneceksiniz (Kısım C). Fizyolojik işlevlerin çoğunlukla, çoğu kez birbirine zıt yönde çalışan çok sayıda düzenleyici sistem tarafından denetlendiğini söyleyen genel fizyoloji ilkesi, kan damarı çapının ve kan hacminin hormonal ve nöral düzenlenmesi (Kısım C ve D) ve keza, kan pH'sını yaratan ve çözen zıt işlevler (Kısım F) tarafından denetlenmektedir. Kısım D ve E, arteriyel kan basıncının düzenlenmesinde olmaksızın sağlık ve yaşam için ne denli vazgeçilmez olduğunu örneklerle genel fizyolojinin bir diğer önemli ilkesine gönderme yapmaktadır. Son olarak, çok sayıda örnek, organ sistemlerine ait işlevlerin birbirleriyle eşgüdüm halinde çalıştığını söyleyen genel fizyoloji ilkesini ortaya koymakta olup örneğin, dolaşım ve boşaltım sistemleri, kan basıncını, kan hacmini ve sodyum dengesini denetlemek için birlikte çalışmaktadır.

Klinik Olgu Sunumu

Yazarlar, her bölümde, öğrenciye gerçek yaşamdan alınmış uygulamaları sunmak için Klinik Olgu Sunumu başlığı altında, kendi eğitim ve araştırma deneyimleri ve meslektaşlarının klinik deneyimlerinden aldıkları örnekleri vermektedir. Bu bölüm, Bölüm 19'daki tasarımı kapsayacak şekilde yeniden tasarlanmıştır. Şimdi her olgu sunumunda bir "Sıra Sizde" sorusu bulacaksınız.

BÖLÜM 12

Klinik Olgu: Egzersiz Yapan 72 Yaşındaki Sunum: Bir Erkek Nefes Darlığı

72 yaşındaki erkek hasta, son birkaç aydır nefes darlığı yaşamaktadır. Nefes darlığı, özellikle egzersiz sırasında ve yatarken daha belirgin hale gelmektedir. Hasta, son birkaç aydır kilo kaybı yaşamıştır ve bu durumun nefes darlığı ile ilişkili olduğunu düşünmektedir. Hasta, son birkaç aydır kilo kaybı yaşamıştır ve bu durumun nefes darlığı ile ilişkili olduğunu düşünmektedir.

İstisna ve Öneri No. 12

Hastanın nefes darlığı, özellikle egzersiz sırasında ve yatarken daha belirgin hale gelmektedir. Hasta, son birkaç aydır kilo kaybı yaşamıştır ve bu durumun nefes darlığı ile ilişkili olduğunu düşünmektedir.

İstisna ve Öneri No. 12

Hastanın nefes darlığı, özellikle egzersiz sırasında ve yatarken daha belirgin hale gelmektedir. Hasta, son birkaç aydır kilo kaybı yaşamıştır ve bu durumun nefes darlığı ile ilişkili olduğunu düşünmektedir.

İstisna ve Öneri No. 12

Hastanın nefes darlığı, özellikle egzersiz sırasında ve yatarken daha belirgin hale gelmektedir. Hasta, son birkaç aydır kilo kaybı yaşamıştır ve bu durumun nefes darlığı ile ilişkili olduğunu düşünmektedir.

Şekil 12.78 Kalp performansını etkileyen faktörlerin bir örneği. Kalp performansı, kalp atış hızı (HR) ve vücut hacmi (SV) ile değerlendirilir. Kalp performansı, kalp atış hızı (HR) ve vücut hacmi (SV) ile değerlendirilir.

Şekil 12.79 Kalp performansını etkileyen faktörlerin bir örneği. Kalp performansı, kalp atış hızı (HR) ve vücut hacmi (SV) ile değerlendirilir. Kalp performansı, kalp atış hızı (HR) ve vücut hacmi (SV) ile değerlendirilir.

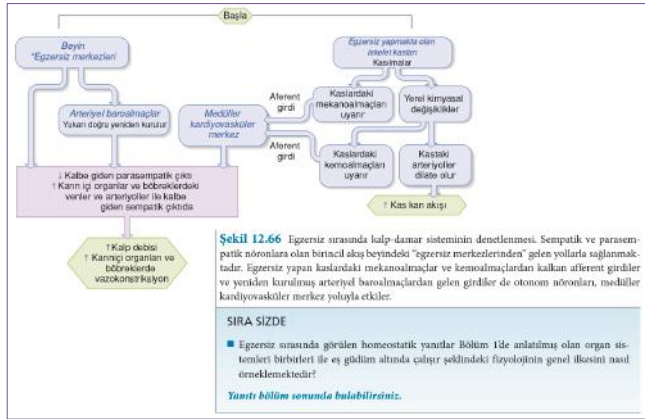
Özetleyici Tablolar

Kitabın her yanına dağılmış halde bulunan büyük miktarda bilgiyi bir araya getirmek veya bir ölçüde az veya orta miktarda bilgiyi özetlemek için özetleyici tabloları kullanılmıştır. Bu tablolar, eşlik ettikleri şekillerle birlikte, o bölümdeki en önemli malzemeyi hızla gözden geçirmek için bir fırsat sunmaktadır.

TABLO 12.3 Dolaşım Sistemi	
Bileşen	İşlevi
Kalp	
Atriyumlar	Kanın üzerinden geçerek venlerden ventriküllere aktığı odalar. Atriyal kasılma ventrikül dolmasına eklenirse de bunun vazgeçilmezidir.
Ventriküller	Kasılmaları kanı pulmoner ve sistemik vasküler sistemden akıp kalbe geri döndürecek basıncı yaratan odalar.
Damar sistemi	
Arterler	Kanı pek az basınç kaybı ile çeşitli organlara ileten düşük dirençli borular. Bunlar ventriküller gevşeme sırasında kan basıncını sürdürecektir basınç yedekleri olarak da davranır.
Arteriyoller	Akama gösterilen direncin ana noktaları; çeşitli organlardaki kan akımı dağılımı noktasından sorumludur; arteriyel kan basıncının düzenlenmesine katılırlar.
Kapillerler	Kan ve dokular arasında besin maddeleri, metabolik son ürün ve sıvı değiş-tokuşunun görüldüğü ana noktalar.
Venüller	Kan ve dokular arasında besin maddesi, metabolik son ürün ve sıvı alıp-verişinin yapıldığı noktalar.
Venler	Kanın kalbe geri akımı için kullanılan düşük dirençli iletiler. Bunların kan taşıma kapasitesi bu akımı kolaylaştıracak şekilde ayarlanır.
Kan	
Plazma	Kanın, çözünmüş besin maddeleri, iyonlar, artıklar, gazlar ve diğer maddeleri içeren sıvı kısmı. Bunun bileşimi kapillerlerde interstisyel sıvı ile denge halindedir.
Hücreler	Esas olarak gaz taşımada işlev yapan alyuvarları, bağışıklık savunmasında görev alan akyuvarları ve kan pıhtılaşmasına katılan trombositleri (hücre parçaları) kapsar.

Sıra Sizde

Yazarlar, bütün bölümlerde yer alan, verilen şekle dayalı eleştirel soruların sayısını artırma ve bunları arıtma çabalarını sürdürmektedirler. Bu kavram bu kitaba ilk kez önbirinci baskıda dahil edilmiş olup okurların büyük ilgisini çekmeye devam etmektedir. Bu sorular, öğrencinin şekil içinde özetlenen kavram veya olayı daha iyi anlamasına yardım etmek üzere tasarlanmıştır. Sorular öğrenciyi şeklin içeriğini çözümlmeye, ve bazen daha önceki bölümlerde verilmiş olan bilgileri anımsamaya zorlamaktadır. Soruların bir çoğu nice-likli beceri de gerektirmektedir. Birçok eğitimci bu Sıra Sizde bölümlerinin büyük bir sınav sorusu oluşturduğu kanısındadır. Soruların birçoğu nicel beceri de gerektirmektedir. Birçok öğretmen bu Sıra Sizde bölümünün önemli düzeyde sınav sorusu oluşturduğunu saptamıştır. Ondördüncü baskıda bir yenilik olarak, çok sayıda Size Sizde sorusu Fizyolojinin Genel İlkeleri ile (ilk kez onüçüncü baskıya girmiştir) bağlantılı olarak ele alınmış olup şimdi öğrenciyi bu iki öğrenme aracı birlikte sunulmaktadır!

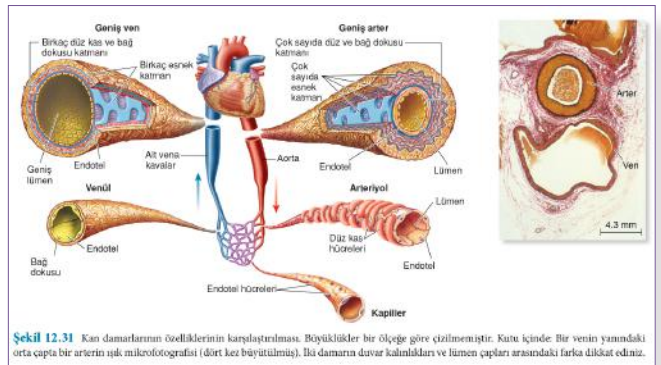


Anatomi ve Fizyoloji Belleteni (AFB) İmgesi

AFB imgeleri şekil halinde sunulmuştur. Bu imgenin varlığı, bu başlığa ait Connect Plus ile birlikte verilen e-kitap içinde AFB'ye doğrudan bağlantı olduğunu işaret etmektedir.

Betimleyici Sanat Biçemi

Sunulan kavrama büyük bir netlik getirmek ve kavramın anlaşılmasını sağlamak için şekillerin birçoğuna gerçek, üç-boyutlu bakış dahil edilmiştir.



Bölüm Sonu

Bölmelerin sonunda şunları bulacaksınız:

Öğrencinin kilit kavramları ne ölçüde anladığını sınamak için tasarlanmış Anımsama ve Kavrama soruları.

Öğrenciyi bilgileri ezberlemeden öte sorun çözmede ne ölçüde yol aldığını gösteren ve öğrenciyi salt okuduğu şeyin ötesinde daha geniş ve anlamı sorgulayan bir tavır alma yönünde teşvik eden Uygula, Çözümle, Değerlendir soruları.

Öğrencinin okuduğu bölümde geçen materyeli Bölüm 1'de sunulmuş olan Fizyolojinin Genel İlkeleri'nden biri veya daha fazlası ile ne ölçüde bağdaştırdığını ölçen Genel İlkelerin Değerlendirilmesi. Bu sorular öğrencinin fizyolojinin genelini ne ölçüde bütünleştirebildiğini gösterdiği gibi, öğrencinin eğitimin başlangıcından itibaren ne ölçüde ilerleme gösterdiğini de ölçer. O bölüme ait Sıra Sizde sorularını yanıtlatır.

BÖLÜM 12 TEST SORULARI Anımsama ve Kavrama

Yanıtlatır Ek: Alın Verilmeyiz

Bu sorular bu bölümde yer alan önemli ayrıntıları ne ölçüde anımsadığınızı ölçmektedir. Bu sorular keza standart sınavlarda karşılaşılabilecek soru tiplerine için hazırlanmıştır ve yardım etmektedir. Bu tip soruların daha birçoğunu Connect ve LearnSmart'da bulabilirsiniz.

- Hematokrit artar
 - kişide vitamin B₁₂ eksikliği varsa.
 - eritropoietin salgılanmasının artması ile.
 - akıyıcı hücre sayısı arttığı zaman.
 - kanamada
 - böbreklere fazla oksijen sunulmasına yanıt olarak.
- Alyuvar üretiminin ana noktası
 - karaciğer.
 - böbrekler.
 - kemik iliği
 - dalak.
 - lenf düğümleri.
- En düşük oksijen içeriği aşağıdakilerden hangisinin kanında bulunur?
 - aort
 - sol atriyum
 - sağ ventrül
 - pulmoner venler
 - sistemik arteriyoller
- Diğer etmenler eği tutulduğunda aşağıdaki damarlardan hangisi en düşük dirence sahiptir?
 - uzunluk = 1 cm, yarıçap = 1 cm
 - uzunluk = 4 cm, yarıçap = 1 cm
 - uzunluk = 8 cm, yarıçap = 1 cm
 - uzunluk = 1 cm, yarıçap = 2 cm
 - uzunluk = 0,5 cm, yarıçap = 2 cm
- Normal bir kalp döngüsünün izovolumetrik kasılması sırasında görülen basınçları aşağıdakilerden hangisi doğru şekilde sıralanmıştır?
 - aortik > sol ventrül > aortik > sol ventrül
 - aortik > sol ventrül > sol ventrül > aortik
 - sol ventrül > aortik > sol ventrül > aortik
 - aortik > sol ventrül > sol ventrül > aortik
 - sol ventrül > sol ventrül > aortik > aortik
- Bir bütün halinde ele alındığında bedendeki kapillerler
 - arterlere göre daha küçük kesit yüzey alanına sahiptir.
 - venlere göre daha az total kan akımına sahiptir.
 - arteriyollere göre daha büyük total dirence sahiptir.
 - arterlere göre daha yavaş kan hızına sahiptir.
 - arterlere göre daha büyük total kan akımına sahiptir.
- Atriyal ve ventriküler kasılmalar arasındaki gecikmeden esas olarak hangisi sorumludur?
 - AV düğümü önder-odak potansiyellerinin daha sağ eğimi
 - AV düğüm hücrelerinde aksiyon potansiyeli iletisi hızının daha yavaş olması
 - atriyal kas hücreleri zarlarında aksiyon potansiyeli iletisi hızının daha yavaş olması
 - ventriküllerin Purkinje ağında aksiyon potansiyeli iletisinin daha yavaş olması
 - ventriküllere olan parasempatik sinir etkililiğinin atriyalardan daha büyük olması
- Sistolik kan basıncı 135 mmHg ve nabız basıncı 50 mmHg olan bir kişide ortalama arteriyel kan basıncı aşağıdaki basınçlardan hangisine en yakındır?
 - 110 mmHg
 - 78 mmHg
 - 102 mmHg
 - 152 mmHg
 - 85 mmHg
- Bir kişide ortalama arteriyel basınç yükseldiği zaman ilk anda aşağıdakilerden hangisi homeostazi korumaya yardım edecektir?
 - baroreseptör aksiyon potansiyeli frekansında bir azalma
 - kalbe giden parasempatik nöronlar boyunca aksiyon potansiyeli frekansında azalma
 - kalbe giden sempatik nöronlar boyunca aksiyon potansiyeli frekansında artış
 - arteriyollere giden sempatik nöronlar boyunca aksiyon potansiyeli frekansında bir azalma
 - total periferik dirence bir artış
- Kalp ventrikülleri kan hücrelerinde L-tipi Ca²⁺ kanalları hakkında şahelelerden hangisi yanlıtır?
 - Bunlar aksiyon potansiyelinin platoa sırasında açılır.
 - Sarkoplazmik retikulum Ca²⁺ salınmasını tetikleyerek Ca²⁺ girişi için izin verilir.
 - T-tübül zarında bulunurlar.
 - Zarın depolarizasyonu yanıt olarak açılır
 - Önder-odak potansiyeline katkıda bulunurlar.
- Hangisi bir EKG evresi ile bundan sonraki kan kardiyak olayı doğru şekilde eşleştirmiştir?
 - P dalgesi: Ventriküllerin depolarizasyonu
 - P dalgesi: AV düğümünün depolarizasyonu

BÖLÜM 12 TEST SORULARI Uygula, Çözümle ve Değerlendir

Yanıtlatır Ek: Alın Verilmeyiz

Çözümiz istenilen bu sorular bu bölümde anlatılan ve özümlememiz istenilen kavramları bütünleştirebilmeniz gerektirmektedir.Önce verilen ipuçlarına itilbar etmeden soruyu yanıtlayın; yanıtlanmada zorluk çekerseniz şindii ipuçlarına işaret edilen şekil veya bölümlere geri dönün.

- Bir kişinin hematokriti 53,5 bulunmuştur. Bu kişinin kanındaki alyuvar hacminde bir azalma olduğuna düşünür müsünüz? Açıklayınız. İpuucu: Şekil 12.1'e bakınız ve hematokrit formülünü anımsayınız.
- Hangisi akıma olan dirence daha büyük bir artı yapacaktır: kan vizezitesinin iki kat artması veya borunun yarıya küçülmesi? İpuucu: Kısm 12.2'deki 12-2 eşitliğine bakınız.

BÖLÜM 12 TEST SORULARI Genel İlkelerin Değerlendirilmesi

Yanıtlatır Ek: Alın Verilmeyiz

Bu sorular ilk defa Bölüm 1'de karşılaştığınız kilit kavramları pekiştirmeye yönelik olup fizyolojinin genel ilkelerinin özütlenmesinin tüm basamakları ve tüm organ sistemleri için geçerli olduğuna göstermektedir.

- Fizyolojinin genel bir ilkesi, bütün hücreler, dokular ve organlar arasında akımsız homeostazi sağlanmaz; bir netliği olduğuna ve fizyolojik olayların kontrolü sağlanmaz. Bu ilke, dolaşım ve endokrin sistemleri arasındaki ilişki tarafından nasıl gösterilmektedir?
- Sol AV kapısının sadece iki görüş yapıyla varken sağ AV kapısında üç tane küçük yapı vardır. Fizyolojinin genel bir ilkesi yapının işlevi belirleyici olduğuna ve sistemin birliğe erdiği için, iki kapının yapı olarak neden birbirlerinden farklı olduğu bulunabilir ve de kalbin sol yarısının hangi işlevi istemdeki farklılık sağ tarafı göre daha fazla yapıldığına açıklayabilir?
- Bedendeki önemli sıvı bölüklerinden iki tane sıvıyı sıvı ve plazma. Karaciğerin plazma proteinleri testinin bu bölüklerin olan etkileşimi fizyolojinin genel bir ilkesi olan materyellerin bölükler arasında ve hücre zarları üzerinden dolaşım altında değişimlerini örnek olarak gösterilebilir?

BÖLÜM 12 SIRA SİZDE SORULARININ YANITLARI

Şekil 12.1 Alyuvar hücre hacminin total kan hacmi ile plazma hacmi arasındaki farkı gösterir. $4,5 - 3,0 = 1,5$ L ve hematokritin kanın alyuvar payı tarafından belirlenmesi $1,5 / 4,5 \times 100 = 33,3$ veya % 33,3 nedeniyle hematokrit 53,5 olacaktır.

Şekil 12.6 Kan akımındaki ana değişiklik bazı karın içi organlarına ve özellikle mide ve ince bağımlara giden kanın bir artışı olarak olacaktır. Bu değişiklik, vizezitesinin azalması ve vizezitesinin emilimi için artmış metabolik istemleri karşılamaya yeterli ek oksijen ve besin maddelerini sağlayacaktır. Beyin ve diğer organlara giden kan akımında önemli bir değişiklik beklenmeyecek ve de vizezite ve vizezite nedent ile ilişkili kasılma olan kan akımında hafif bir artış beklenir. Sonuç olarak, düşünme halindeki bir kişiye bir yemek verildiğinde vizezite ve vizezite artmış total kan akımının artması beklenmektedir.

Şekil 12.8 Hayat 8 yamındaki akıma iki katına çıkararak A yamında hula bantdan daha küçük olacaktır. Toplam dıvar alanı bir iki yamda da aynı olacaktır. Bir çemberin çevresinin formülü $2\pi r$ olduğuna için A yamındaki dıvar çevresi $2 \times 3,14 \times 2 = 12,56$ olarak den 8 yamındaki dıvar bant için bu değer $(2 \times 3,14 \times 1) + (2 \times 3,14 \times 1) = 12,56$ olacaktır. Öte yandan, akıma göldüğü sıvıda total kesit alanı πr^2 olduğuna için A yamındaki alan $3,14 \times 2^2 = 12,56$ den 8 yamındaki toplam alan $(3,14 \times 1^2) + (3,14 \times 1^2) = 6,28$ olacaktır. Yani, 8 yamında iki tane daha açılan borunun bulunmasına karşın A yamında akım daha fazla olacaktır.

Şekil 12.11 A: Bu sistemli bir portal damarı kapama olduğu altı altı kanula yapıların dıvarı ya çözülecektir: aort → arterler → arteriyoller → kapillerler → venüller → portal dıvar → kapillerler → venüller

Güncelleme ve Eklèmeler

Kitabın tamamında sunulan materyelin fizyoloji ve tıpdaki yenilikleri yansıtan güncellenmelerine ek olarak yazarlar aşağıdaki yenilikleri de eklemiştir:

- Her bölümün sonuna düzinelerce yeni, gözden geçirilmiş veya güncelleştirilmiş test soruları eklenmiştir. Ek olarak bu sorular şimdi Bloom'un taksonomisi'ne göre düzenlenmiş ve anımsamadan sentez yapmaya kadar olan bilişsel beceri yelpazesini yansıtacak hale getirilmiştir. En üst Bloom düzeyinde olan sorulara, öğrencinin geriye dönüp bu soruyla ilgili şekil, tablo veya metine erişmesi veya bir düşünme çizgisi sağlayacak ipuçları eklenmiştir.
- Bölümler oylumlu metinleri daha küçük ve daha kolay ele alınabilir kısımlara ayırmak için dikkatle gözden geçirilmiştir. Bu amaçla yazarlar, bölümlerin içine hemen hemen 100 kadar yeni alt-başlık girmiş olup böylece öğrencinin kitabın o kısmının kapsadığı kilit konuları hemen tanıması mümkün olmuştur.
- Her bölümün sonunda yer alan Klinik Olgu Sunum'ları Bölüm 19'da kullanılan biçime göre daha geniş hale getirilmiştir. Her Klinik Olgu Sunumu içine çok sayıda "İncele ve Uyarla" sorusu eklenmiştir. Bu sorular öğrenciye her olguda karşılaştığı fizyoloji ilişkisini, o bölüm ve hatta daha önceki bölümlerde öğrendiği malzeme ile birleştirmesine olanak sağlamaktadır. Bu edim fizyolojinin tümleştirici doğasını gözleme ve çeşitli bilgiler arasındaki ilişkiyi görmede büyük bir olanak sağlamaktadır. Keza bu eklentiler fizyopatoloji için fizyolojinin ilkelerini bilmenin ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır.
- Klinik Olgu Sunumlarının tümüne, öğrencinin bu sofistike, gerçek yaşamdan alınma tıbbi olguları incelerken kolayca hareket edebilmesini sağlamak için algoritim kartları, klinik resimler veya diğer görsel ürünler eklenmiştir.
- Yola yeni çıkan öğrencilerin fizyoloji ile berrak ve tam bir şekilde tanışmasını sağlamak için harcadığımız çabanın bir bölümü olarak, kitap metnine düzinelerce yeni veya gözden geçirilmiş sanat ürünleri eklenmiş ve bu çizimlerin öğretici değerini en üst düzeye çıkartmak ve güncelleştirilmiş bilgileri sağlamak için özel gayret sarfedilmiştir. Bu ise, fizyolojideki heyecan verici keşiflerin bu bilim dalının dinamik doğasını kesintisiz olarak yansıttığını açıkça göstermektedir.
- Son olarak, ilk kez kitabın onüçüncü baskısında sunulan "Fizyolojinin Genel İlkeleri" bölümünün gördüğü genel kabul nedeniyle her bölümde bu ilkelerden konuyla ilgili olanlarına daha fazla sayıda gönderme yapılmıştır. Bu ilkeler, metin içinde şekillere eşlik eden 32 tane yeni Sıra Sizde sorusuna da dahil edilmiştir. Fizyoloji eğitimine tümleştirici bir yaklaşım kazandırmak için böylece bu iki değerli öğretim aracı bir araya getirilmiştir. Bu kitabın kullanıcı ve öğrencilerinden aldığımız ve bu kavramsal yaklaşımın fizyolojide ustalaşmada yararlı olduğunu kanıtlayan geribildirimler için teşekkür borçluyuz.
- Kitabın bu yeni basımında bize rehberlik eden, binlerce LearnSmart kullanıcılarından aldığımız uyarı ve girdilere kitapta yer verdiğimiz için çok mutluyuz. LearnSmart Heat Maps, kitabın içeriğini anlamada görece zorluk çeken öğrencilere ve kitabın bazı kısımlarını kullanmak isteyen kişilere metine hızlı bir göz atmayı sağlamaktadır. Bu verilerle, sadece kitabın metnini değil aynı zamanda LearnSmart sondalarını da geliştirebilmekteyiz.

Bölüm 1 Bölüm sonundaki klinik olgu sunumunda olup biten olayların dizisini gösteren yeni bir akım şeması eklenmiştir. İki tane ek şekil gözden geçirilip güncelleştirilmiş ve bölüm sonuna beş tane yeni test sorusu eklenmiştir.

Bölüm 2 Oraklaşmış alyuvarlar içeren bir kan yaymasının yeni resmi eklenmiştir. Üç tane şekil ve tablo gözden geçirilip güncelleştirilmiş, dört tane yeni test sorusu eklenmiştir.

Bölüm 3 Hareketli ve hareketsiz kirpikler ve siliyopatiler hakkında yeni bilgi eklenmiştir. ATP sentezine ait yeni bir şekil eklenmiştir. Bölüm sonundaki klinik olgu sunumuna ilaçların bağırsaktan emilimi üzerine fûranoküraminin etkisini gösteren yeni bir akım şeması eklenmiştir. Resmin kalitesini arttırmak için beş yeni ek şekilde güncelleştirme veya değişiklik yapılmıştır.

Bölüm 4 Transsellüler ve parasellüler su ve solüt arasındaki farkı özetleyen yeni bir şekil eklenmiş ve bölüm sonundaki klinik olgu sunumuna normal ve şişmiş alyuvarları karşılaştıran yeni bir mikrofotograf eklenmiştir. Üç resim güncelleştirilmiş veya gözden geçirilmiştir.

Bölüm 5 Hücre içi almaçların genel domen çatısını özetleyen yeni bir resim eklenmiştir. Olgu sunumuna, ligandlara karşı hedef hücre duyarsızlığının işlergelerini gösteren yeni bir tablo eklenmiştir. İki resim güncelleştirilmiş veya gözden geçirilmiştir. Bölüm metni, anlaşılabilirliği arttırmak için yeniden düzenlenmiştir.

Bölüm 6 Mültipl sklerozu olan bir hastanın beyin görüntüsü, elektriksel kavşağın bir çizimi ve bir sinirin enine kesitine ait bir mikrofotografi içeren yeni şekiller eklenmiştir. Onaltı şekil gözden geçirilmiş veya güncelleştirilmiştir. Karmaşık konuların daha kolay ele alınabilmesi

için metin bölünerek çok sayıda alt-başlık eklenmiştir. Erişkin çatıların gelişme sırasındaki çatılarla eşleştirilebilmesi için beyin anatomisi yeniden tasarlanmıştır. Dinlenme zar potansiyelinin betimlenmesi daha anlaşılır hale getirilmiştir.

Bölüm 7 Karmaşık konuların daha kolay ele alınabilmesi için metin bölünerek çok sayıda alt-başlık eklenmiştir. Gözün ana patolojileri şimdi yeni bir alt-kısımda birlikte tartışılmıştır. Olgu sunumuna Epley manevrasını gösteren yeni bir şekil eklenmiş ve sekiz şekil güncelleştirilmiş veya gözden geçirilmiştir.

Bölüm 8 İki şekil güncelleştirilmiş veya gözden geçirilmiş ve metin, güncel bilgilerin ışığında tekrar dikkatle kaleme alınmıştır.

Bölüm 9 Gözden geçirilmiş beş resime ek olarak bölüm sonundaki olgu sunumuna, malign hipertermideki olayları göstermek için yeni bir akım şeması eklenmiştir. Karmaşık konuların daha kolay ele alınabilmesi için metin bölünerek çok sayıda alt-başlık eklenmiştir. Düz kas anatomisi hakkında verilen bilgiler daha iyi anlaşılması için yeniden gözden geçirilmiştir.

Bölüm 10 Şekillerin gözden geçirilmesine ek olarak bölüm sonundaki olgu sunumuna C. tetani'nin yeni bir resmi eklenmiştir.

Bölüm 11 Güncelleştirilmiş veya gözden geçirilmiş dört resime ek olarak bölüm sonundaki olgu sunumuna akromegalinin fizyopatolojisini gösteren yeni bir resim eklenmiştir.

Bölüm 12 Bu bölüm, bölümün başına kan hakkındaki temel bilgiler girilerek yeniden düzenlenmiştir. Purkinje lifleri ve kalb elektrofizyolojisindeki işlevleri hakkındaki tartışma güncelleştirilmiştir. Yedi şekil ve iki tablo güncelleştirilmiş veya gözden geçirilmiştir. Bölümün sonuna İki yeni resimle birlikte tamamen yeni bir klinik olgu

sunumu eklenmiştir. Karmaşık konuların daha kolay ele alınabilmesi için metin bölünerek çok sayıda alt-başlık eklenmiştir.

Bölüm 13 Solunum kaslarının soluk alma ve soluk verme sırasındaki durumlarının ayrıntılarını gösteren yeni bir resim eklenirken diğer üç resim veya tablo güncelleştirilmiş veya gözden geçirilmiştir.

Bölüm 14 Gözden geçirilmiş veya güncelleştirilmiş altı resime ek olarak, insan böbreğinin anatomisini gösteren yeni bir şekil eklenmiştir. Vazopressinin böbrek iliği osmolaritesi üzerine olan etkisini betimleyen yeni bir metin eklenmiştir.

Bölüm 15 Bağırsak mikrovilluslarını gösteren yeni bir şekil eklenirken oniki şekil gözden geçirilmiş ve daha mükemmel hale getirilmiştir. Karmaşık materyelin akışına yardım etmek için çok sayıda alt-başlık eklenmiştir.

Bölüm 16 Dört resimde değişiklik yapılmış ve yeni alt-başlıklar eklenmiştir.

Bölüm 17 Gebelikten korunma, menopoz ve rölaksin kısımlarına yeni ve gözden geçirilmiş yeni metinler eklenmiştir. Prolaktinomanın fizyopatolojisini gösteren yeni bir şekil eklenirken yeni bilgilerin yansıtılması veya sunumun daha iyi hale getirilmesi için dokuz resim ve tabloda güncelleme veya değişiklik yapılmıştır.

Bölüm 18 Yeni bir resim (ebola virusunun mikrofotografı) eklenirken dört resim güncelleştirilmiş veya gözden geçirilmiştir. Seçilmiş şekillere beş tane yeni Sıra Sizde eklenmiştir.

Bölüm 19 Her klinik olgu sunumunda anlatılan patolojinin tanı ve tedavisi konusundaki güncel eğilimleri yansıtmak üzere metin dikkatle yeniden yeniden kaleme alınmıştır.

Teşekkürler

Vander'in İnsan Fizyolojisi'nin bu öndördüncü baskısında, eseri yeniden gözden geçirirken bize rehberlik eden binlerce okuyucudan gelen gerçek öğrenci görüşlerine sahip olmaktan dolayı çok heyecanlıyız. Keza, öndördüncü baskıya katkıda bulunan aşağıdaki kişilere de katkılarından dolayı derin bir minnet borçluyuz. Kitapta görülebilecek her türlü kusurun sorumluluğu sadece yazarlara aittir

George A. Brooks,
Kaliforniya Üniversitesi, Berkley
David Gutterman,
Viskonsin Tıp Koleji
Arshad Jahangir,
Aurora St. Luke Tıp Merkezi
Sumana Koduri,
Viskonsin Tıp Koleji
Beth Lalande,
Viskonsin Tıp Koleji
Ruben Lewin,
Aurora St. Luke Tıp Merkezi
Mingyu Liang,
Viskonsin Tıp Koleji
David L. Mattson,
Viskonsin Tıp Koleji
Steven Port,
Aurora St. Luke Tıp Merkezi
Batul Valika,
Aurora St. Luke Tıp Merkezi

Yazarlar, bu metine, çok sayıda elektronik ve eski yöntemlerle hazırlanmış ürünle katkıda bulunan birçok kişiye şükran borçludur. Beth Altschaffl, Jacques Hill, Kip McGilliard, Linda Ogren ve Jennifer Rogers'a teşekkürler.

Yazarlar, bu metnin geliştirilmesi ve yayınlanmasına katkıda bulunan McGraw-Hill Education'ın editörleri ve çalışma grubuna ve özellikle, Kıdemli Ürün Geliştiricisi Fran Simon, Ürün Yöneticileri Amy Reed ve Chloe Bouxsein, Pazarlama Yöneticisi Jim Connely, Ana Proje Yöneticisi Vicki Krug, Tedarikçi Sandy Ludovissy, Tasarımcı Matt Backhaus, ve İçerik Lisan Uzmanları Lori Hancock ve Lorraine Buczek'e teşekkür ederler. Bağımsız serbest, taslak kitap editörü C. Jeanne Patterson ve düzeltmenler Kay J. Brimeyer ve Julie A. Kennedy'ye de teşekkür ederiz. Her zaman olduğu gibi, daha iyiye gitmemiz için bize eleştiri ve önerilerini yollayan çok sayıda öğrenci ve öğretim üyelerine şükran borçluyuz.

Eric P. Widmaier
Hershel Raff
Kevin T. Strang

Çevirenin Teşekkürü

“Bu çeviri, akla, bilime ve homo sapiens’i insana dönüştüren değerlere bağlılıklarını sürdürmeleri dileğiyle, bayrak yarışının sonraki koşucuları olan Mahir Tuncay ÖZGÜNEN, Ayhan Onur ERMAN, Rüzgar CENGİZ, Yaman Onur YİMSEK, Rengim ERMAN ve Güneş ÖZGÜNEN başta olmak üzere tüm yavrularımıza adanmıştır.”

Çeviri Önsözü

Sosyal evriminde bir nedenle yaşadığı çağın kök-değerleri, kavramları, sanat ve teknolojisine paydaş olamamış anakronik bir halk çağdaş toplumların egemenliğinde ya içi boş folklorik bir ad veya kültür arkeolojisinde körelmiş bir sokak olarak kalır. Varlığını sürdürmek isteyen bir toplumun önündeki tek yol ivedilikle çağdaş düzeye erişmesidir.

Toplumun “bütün içinde tekil” olarak var olabilmesinin ödünsüz tek koşulu ise anadiline sahip çıkması ve yeni kavram ve değerleri, kendi köklerini kullanarak kendi öz diline kazandırmasıdır. Tarih, geri kalmış bir toplumun kendi ayakları üzerinde çağına erişebilmesini ardışık üç evreli bir süreç olarak sıralamakta olup bunlardan ilki “çeviri”; ikincisi “yorum”; sonuncusu ise “yazım”dır. Bilim ve sanat gibi yerelden evrensele giden bir akışta bir toplum yoksun olduğu veriler için önce evrensel’i kendi yerel’ine uygulama zorunda olup bu da ancak çevirinin kendi öz diline yapılması ile olasıdır. Bu yolla zenginleşen dil şimdi kavramları anlama ve özümsemede kullanılır ve son evrede artık kendi özgün katkı ve yaratılarını evrensel anlamda ekleyebilir.

Türkçe bilim dilinin oluşturulmasında bilim adamlarımızın “içerde ve dışarıda” verdiği savaş ne üzücüdür ki hala bitmemiş olup bu bağlamda Türk dili, bu onurlu görevi her türlü engel ve riske karşın yüklenmiş olan bilim emekçileri ve yayınevlerimize şükran borçludur.

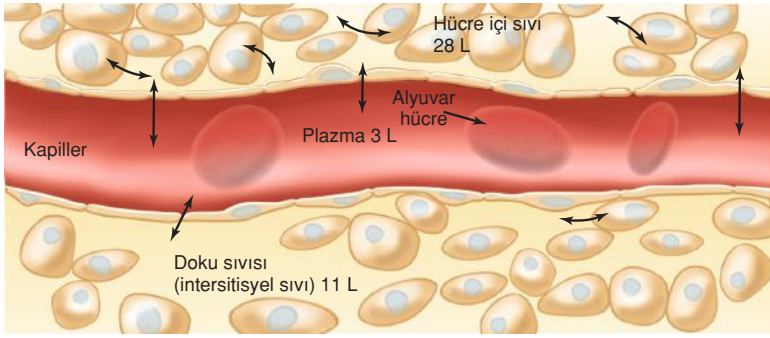
Vander Fizyoloji’nin genelde biyoloji, özelde sağlık bilimleri eğitimindeki değeri her türlü tartışmadan ırak olup bu eserin Türkçe’ye kazandırılmasında emeği geçen meslektaşlarımızın adlarını eserin önceki çevirisinin önsözünde andığım için burada yineleyemiyorum; umarım beni bağışlar ve bu durumu değer bilmezlik olarak adlandırmazlar. Öte yandan, bu ilk listeye daha sonra eklenen Güneş Tıp Kitabevi mensubu sayın İhsan Ağın’a teşekkür eder aramızdan bir nedenle ayrılanlara sağlıklı ve mutlu bir ömür diliyorum.

Bu önsözün tarafımdan kaleme alınmasını aslında hak etmekten çok imrenilecek bir etik tutuma borçluyum. 14. baskının irdelenmesine katıldığım doğru ise de eserin son halini alması aslında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Zeynep SOLAKOĞLU tarafından sağlanmıştır. Kendisine kişisel olarak da şükran borçlu olduğum değerli meslektaşımın ilerde çıtayı daha da yükselteceğine emin olarak gelecek için başarılar dilerim.

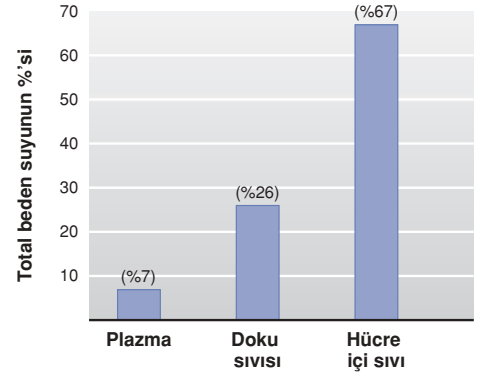
“Bu çeviri, akla, bilime ve homo sapiens’i insana dönüştüren değerlere bağlılıklarını sürdürmeleri dileğiyle, bayrak yarışının sonraki koşucuları olan Mahir Tuncay ÖZGÜNEN, Ayhan Onur ERMAN, Rüzgar CENGİZ, Yaman Onur YİMSEK, Rengim ERMAN ve Güneş ÖZGÜNEN dahil tüm yavrularımıza adanmıştır.

Tüm övgüler kuşkusuz, “Okumayı; Yazmayı; Doğru olana göre yaşamayı; ve Doğruları diğer insan kardeşlerine duyurmayı” emreden YARATICI’ya aittir.”

Tuncay Özgünen
Adana, 2018



(a)



(b)

Şekil 1.3 Bedendeki sıvı bölükleri. Hacimler ortalama 70 kilogram (154 pound) ağırlıkta bir kişi içindir. (a) İki yönlü ok sıvının bitişik iki bölük arasında hareket edebildiğini belirtmektedir. Total beden suyu 42 litre (L) kadar olup beden ağırlığının %55-60'ını oluşturur. (b) Her bölükte normalde bulunan total beden suyunun yaklaşık yüzde miktarı.

SIRA SİZDE

- Total beden suyunun hangi payı hücre dışıdır? Bir kişinin beden ağırlığının %60'ını suyun oluşturduğunu var sayınız. Bu kişinin beden ağırlığının hangi payı hücre dışı beden suyunu bağlıdır?

Yanıtı bölüm sonunda bulabilirsiniz.

Daha sonra yapılan dikkatli gözlemlerle, insanlar gibi sağlıklı organizmalarda, örneğin kan basıncı; beden sıcaklığı; ve oksijen, glukoz ve sodyum iyonları gibi kan kaynaklı etmenler türündeki ortak fizyolojik değişkenlerin çoğunun öngörülebilir bir sınır içinde sürdürüldüğü ortaya çıkartılmıştır. Bu durumun, sabit olmaktan çok uzak dış ortam koşullarına karşın geçerli olduğu görülmüştür. Böylece, ilk kez Claude Bernard tarafından ortaya atılan bir görüş olan sabit iç ortamın sağlıklı olma için ön koşul olduğu fikri doğmuş ve bu kavram daha sonra, **homeostaz** deyimini ilk kez kullanan Amerikalı fizyolog Walter Cannon tarafından geliştirilmiştir.

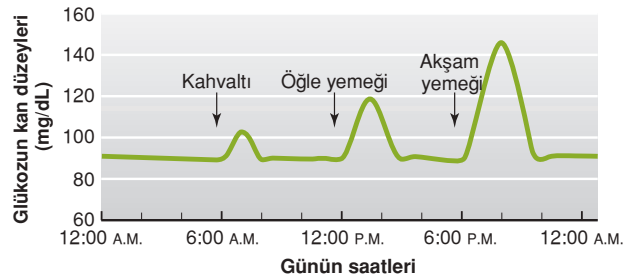
Homeostaz deyimini ilk defa, hemen üstte değindiğimiz fizyolojik değişkenler arasında görece kararlı bir dengenin varlığı olarak tanımlanmıştır. Oysa bu basit tanım homeostazın kapsadığı alanı tam olarak ifade edememektedir. Olasılıkla, uzun bir süre kararlı halde kalan bir fizyolojik değişke bulunmamaktadır. Gerçekte bazı değişkeler, gün boyunca ortalama bir değer etrafında oldukça dramatik dalgalanmalar göstermekte ve buna rağmen denge halinde olarak kabul edilmektedir. Bunun nedeni homeostazın statik olmayıp **dinamik** bir olay olmasıdır.

Şimdi kandaki glukoz derişiminin gün boyunca gösterdiği dalgalanmaları ele alalım (**Şekil 1.4**). Tipik bir yemeğin ardından yiyeceklerdeki karbonhidratlar bağırsakta glukoz moleküllerine parçalanır ve bunlar da daha sonra bağırsak epiteli üzerinden emilip kana salınır. Sonuç olarak kan glukoz derişimi yemek yemekten kısa süre sonra önemli derecede bir artış gösterir. Açıkça anlaşılacağı gibi kan glukoz derişimindeki böylesi büyük bir değişiklik kararlı veya statik iç ortam fikri ile bağdaşmaz. Burada önemli olan şey, kandaki glukoz derişimi bir kez artış gösterdi mi giderici (kompensatuvar) işlemlerin bunu yemek öncesi derişime getirmek için devreye girmeleridir. Öte yandan bu homeostatik giderici işlemler aksı yönde giden önemli düzeyde bir kaymaya neden olmaz. Yani, kan glukozu mutad olarak yemek öncesi derişimin altına düşmez veya çok hafif bir düşme görülür. Glukoz örneğinde bu

düzenlemeden birincil olarak iç salgı bezi sistemi sorumlu ise de çok çeşitli denetim sistemleri diğer olayları düzenlemek için görev almaya başlayabilirler. Daha sonraki bölümlerde insan bedenindeki her bir organ ve dokunun, bazen birden fazla yol üzerinden giderek ve genellikle birbirleriyle uyum içinde homeostaza nasıl katkıda bulunduğunu göreceğiz.

Dolayısı ile homeostaz, belli bir fizyolojik işlev veya değişkenin zamana göre katı bir şekilde sabit tutulması olmayıp öngörülebilir ve çoğu kez dar sınırlar içinde dalgalanmasıdır. Bu denge, söz konusu değerin normal sınırın üstüne çıkacak veya altına inecek şekilde değişikliğe uğratılması halinde bunu tekrar normal sınırların içine çeker.

Bir şeyin normal sınırlar içinde değişmesinden bahsettığımızda neyi söylemeyi amaçlarız? Bu, neyi izlediğimize bağlıdır. Deniz düzeyinde hava soluyan sağlıklı bir kişinin kanındaki oksijen düzeyinden bahsediyorsak bu düzey, kişinin egzersiz yapması halinde dahi zamana göre çok az değişir. Böyle bir sistemin sıkıca denetlendiği ve pek az değişiklik gösterdiği veya ortalama bir değer etrafında pek az dalgalandığı söylenir.



Şekil 1.4 Kan glukoz derişimlerinin tipik bir 24 saatlik dönem içinde gösterdiği değişiklikler. Glukoz derişiminin her yemekten sonra yükseldiğine, bol bir yemekten sonra artışın daha fazla olduğuna ve yükselen düzeyin kısa bir süre sonra yemek öncesi düzeyine geri döndüğüne dikkat ediniz. Burada sunulan profil, bu şekerin derişimi gün boyunca önemli düzeyde değişiklik gösterse dahi kan glukozu için homeostaza sahip bir kişiye aittir.

rumlu tümleştirici merkeze iletilir. Sıra kendisine gelen tümleştirici merkez şimdi nöronlar üzerinden iskelet kasları ve deri kan damarlarının kaslarında kasılmaya neden olacak işaretler gönderir. Kaslara giden nöronlar efferent yolu yaparken kaslar da eylemci yapıdır. Kesik ok ve eksi işareti bu tepkenin eksi geribildirimli doğasını işaret etmektedir.

Bedendeki hemen tüm hücreler homeostatik tepkelerde eylemci (efektör) olarak davranabilir. Öte yandan biyolojik denetim sistemlerinde ana eylemciler kaslar ve bezlerdir. Örneğin bezler söz konusu olduğunda eylemci kana salgılanan bir hormon olabilir. Bir **hormon**, iç salgı sisteminin hücreleri tarafından kana salgılanan bir kimyasal haberci tipidir (bkz. Tablo 1.1). Hormonlar bedenin her yanında dolaştıkları için birçok farklı hücre üzerine eşzamanlı etki gösterebilir.

Geleneksel olarak **tepke** deyimi, sıcaklığı düzenleyen tepkede olduğu gibi almaçlar, afferent yol, tümleştirici merkez ve efferent yolun hepsinin sinir sisteminin bölümleri olduğu durumlar ile sınırlı şekilde kullanılmaktadır. Oysa, efferent yolun bir sinir yerine kandan gelen bir kimyasal haberci olması veya hormon salgılayan bezin tümleştirici merkez olarak hizmet vermesi halinde kullanılan ilkeler esas olarak tıpatıp aynıdır.

Dolayısı ile biz **tepke** deyimini kullanırken buna tepke bileşeni olarak hormonları da dahil etmekteyiz. Üstelik, tepkenin özgül doğasına bağlı olarak tümleştirici merkez ya sinir sisteminde veya bir bezde yer alıyor olabilir. Ek olarak bir bez bir tepkede birden fazla yolla etki gösteriyor olabilir. Örneğin, kanda glukoz derişimi yükseldiği zaman bu durum pankreas-taki bez hücreleri (almaç) tarafından fark edilir. Aynı hücreler daha sonra kana, kan glukoz derişimini düşürten bir hormon olan (efektör) insülin salgılar.

Yerel Homeostatik Yanıtlar

Homeostazın sağlanmasında tepkelere ek olarak diğer bir grup biyolojik yanıt önem taşımakta olup bunlara **yerel homeostatik yanıtlar** adı verilir. Bu yanıtlar dış veya iç ortamdaki bir değişiklik (yani bir uyarıcı) tarafından başlatılır ve hücrenin etkinliğinde, net etki uyarıcının etkisine karşı çıkmak olan bir değişikliği kamçılar. Dolayısı ile tıpkı bir tepke gibi yerel yanıt da bir uyarıcıdan başlayan bir olaylar dizgisi sonunda belirir. Öte yandan, bir tepkeden farklı olarak dizginin tamamı sadece uyarıcının bulunduğu alanda yer alır. Örneğin, bir dokunun hücreleri metabolik olarak aşırı etkinlik gösterdiklerinde hücreler arası sıvıya, yerel kan damarlarını dilatasyona uğratacak

(genişletecek) maddeler salgırlar. Bunun sonucunda artan kan akışı o alana besin maddeleri ve oksijen sunum ve atık maddeleri uzaklaştırma hızını artırır. Yerel yanıtların önemi bedenin bireysel alanlarına yerel öz-düzenleme sağlayacak bir işlerge sağlamasıdır.

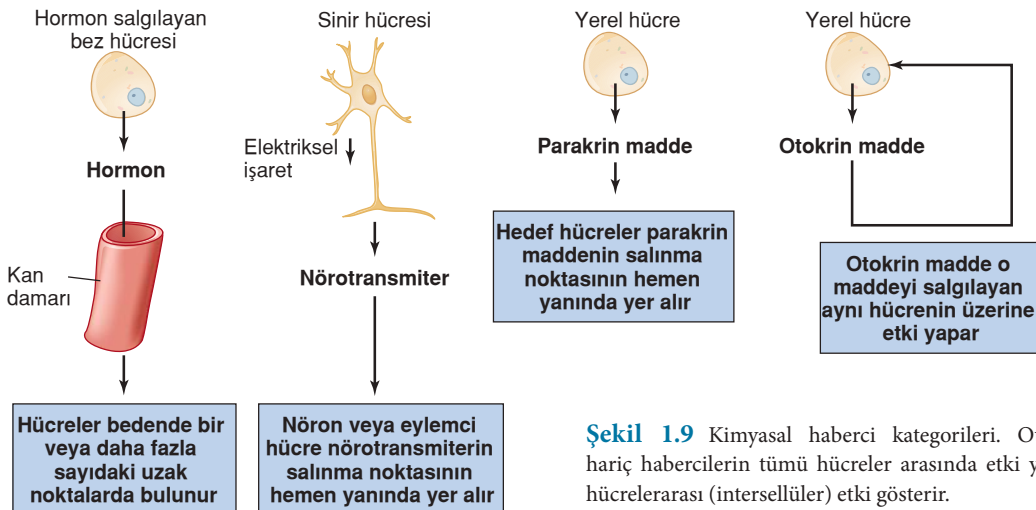
1.7 Homeostazda Hücreler Arası Kimyasal Habercilerin Rolü

Tepkeler ve yerel homeostatik yanıtlar (ve dolayısı ile homeostaz) için vazgeçilemez önem taşıyan şey hücrelerin birbirleriyle haberleşmesidir. Bu yolla, örneğin beyin, kalp gibi beyin dışında yer alan yapıların etkinlik durumu hakkında bilgi sahibi olur ve yeni homeostatik tehditlerle başa çıkabilmek için gereken etkinliklerin düzenlenmesine yardım eder. Çoğu durumda hücreler arası iletişim kimyasal habercilerle sağlanır. Bu habercilerin üç grubu bulunmakta olup bunlar hormonlar, nörotransmitterler ve parakrin veya otokrin maddelerdir (**Şekil 1.9**).

Daha önce belirtildiği gibi bir hormon, dağıtım sistemi olarak kanın kullanıldığı bir sistemde, hormon salgılayan hücrenin hormonun etki yaptığı hücrelerle (hedef hücreleri) iletişim kurmasını sağlayan kimyasal bir haberci olarak işlev görür. Hormonlar **iç salgı bezleri** tarafından veya bir diğer organa saçılmış halde bulunan hücreler tarafından üretilip salgırlar. Bunlar, büyüme, üreme, metabolizma, mineral dengesi ve kan basıncı dahil hemen tüm fizyolojik olaylarda anahtar rol oynar ve çoğu kez, homeostazın tehdit altında kaldığı her durumda üretilirler.

Hormonların aksine **nörotransmitterler** nöron uçlarından, diğer nöronlar, kas hücreleri veya bez hücreleri üzerine salınan kimyasal habercilerdir. Bir nörotransmitter, nöron ile hedef hücreyi ayıran hücre dışı sıvıyı sızma yolu ile aşar; hormon gibi kana salgılanmaz. Nörotransmitterler ve bunların nöronal işaretleşme ve beyin işlevindeki rolleri Bölüm 6'da anlatılacaktır. Homeostaz bağlamında bunlar bazı tepkelerin işaretleşme temelini oluşturur ve keza, egzersiz sırasında kalp ve akciğer işlevinde artış yapılması gerekmesi gibi çok çeşitli zorlanmalarda kompensatuvar yanıtların eldesinde dirimsel bir rol oynar.

Kimyasal haberciler sadece tepkelere değil yerel yanıtlara da katılır. Hücreler arasındaki yerel iletişime katılan kimyasal habercilere **parakrin maddeler** (veya ajanlar) adı verilir. Parakrin maddeler hücreler tarafından sentez edilir ve uygun bir uyarıcı uygulandığında hücre dışı sıvıya salınır. Bunlar daha



Şekil 1.9 Kimyasal haberci kategorileri. Otokrin habercilerin hariç habercilerin tümü hücreler arasında etki yapar, yani bunlar hücrelerarası (intersellüler) etki gösterir.

Bir atom, en dıştaki kabuğuna ait yörüngeler her yörüngede iki elektron olarak doldurulduğu zaman en kararlı halde bulunur. Bir veya daha fazla sayıda yörüngenin elektron kapasitesi doldurulmadığı zaman atom, daha sonra anlatılacağı gibi molekülleri yapmak üzere diğer atomlarla tepkileşebilir. Fizyolojide en büyük önemi taşıyan atomların çoğunun dış kabuk yörüngelerinde, kapasitelerinin tamamen doldurulması için sekiz elektronun bulunmasına gerek vardır.

Atom-altı taneciklerin herbiri farklı elektriksel yüke sahiptir. Protonlar bir birim artı yüke sahip iken elektronlar bir birim eksi yüke sahiptir ve nötronlar elektriksel olarak nötrdür. Protonların atomun çekirdeğine yerleşik olmaları nedeniyle çekirdek, taşıdığı protonların sayısına eşit nicelikte net bir artı yüke sahiptir. Fizikğin temel ilkelerinden bir tanesi zıt elektrik yüklerinin birbirini çekmesi ve benzer yüklerin birbirlerini itmesidir. İşte bu artı yüklü protonlarla eksi yüklü elektronların arasındaki çekim bir atomun oluşmasını sağlayan ana kuvvettir. Öte yandan, yörüngedeki eksi yüklü elektron sayısının çekirdekteki artı yüklü proton sayısına eşit olması nedeniyle atomun tamamı için net bir elektriksel yük söz konusu değildir.

Atom Sayısı

Her kimyasal element özgün ve özgül sayıda proton içerir ve atom sayısı adı verilen bu sayı bir atom tipini diğerinden ayırd ettirir. Örneğin, en basit atom olan hidrojen, tek bir protona karşılık gelmek üzere 1 atom sayısına sahiptir. Bir diğer örnek olarak kalsiyumun atom sayısı 20'dir ve bu sayı taşıdığı 20 protona karşılık gelir. Bir atomun elektriksel olarak nötr olması nedeniyle atom sayısı aynı zamanda atomdaki elektron sayısına da eşittir.

Atom Kütlesi

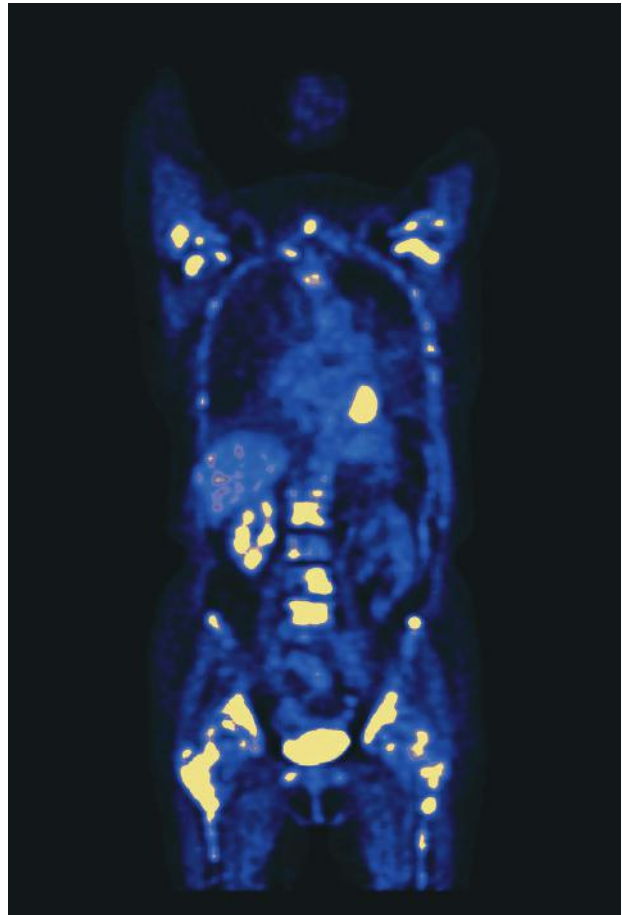
Atomların çok küçük bir kütleleri vardır. Örneğin tek bir hidrojen atomunun kütlesi sadece $1,67 \times 10^{-24}$ g'dır. Atom kütlesi dizgesi bir atomun, diğer atomların kütlelerine göre olan kütle miktarını gösterir. Geleneksel olarak bu dizge karbon atomunun kütlesinin tam 12 olduğu varsayımı üzerine kuruludur. Bu dizgede bir hidrojen atomunun atom kütlesi yaklaşık 1 olup bu da bunun kütlesinin bir karbon atomunun kütlesinin yaklaşık 12'de biri olduğu anlamına gelir. Atom kütlesi 24 olan bir magnezyum atomunun kütlesi bir karbon atomunun kütlesinin iki katıdır. Atom kütlesi birimi olarak dalton kullanılır. Bir dalton (d), bir karbon atomunun kütlesinin onikide birine eşittir.

Bir atomun çekirdeğindeki nötronların sayısının çoğu kez proton sayısına eşit olmasına karşın birçok kimyasal element, **izotop** adı verilen çok sayıda biçimde bulunabilir; izotoplarda proton sayısının tıpatıp aynı olmasına karşın bunların taşıdıkları nötronların sayısı farklıdır. Örneğin, karbon atomunun en bol bulunan şekli olan ^{12}C , altı proton ile altı nötron taşır ve dolayısı ile atom sayısı 6'dır. Protonlar ile nötronlar kütle yönünden aşağı yukarı birbirlerine eşit olduğundan ^{12}C 'nin atom kütlesi 12'dir. Karbonun radyoaktif izotopu olan ^{14}C altı proton ve sekiz nötron taşıdığından atom sayısının 6 olmasına karşın atom kütlesi 14'dür. Standart bir Elementlerin Periyodik Tablosu'nda verilen atom kütle değerleri aslında ortalama kütle değeri olup belli bir elementin doğada bulunan farklı izotoplarının bağlı miktarlarını yansıtır.

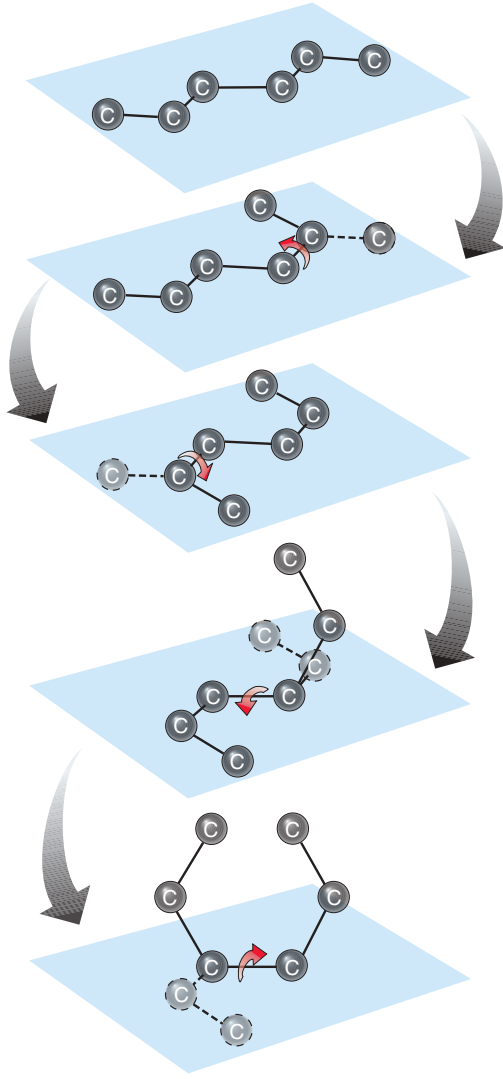
Birçok izotop kararsız durumdadır; bunlar kendiliğinden enerji saçır ve hatta çekirdeğin bir parçası tarzında bizzat atomun kendisine ait bileşenleri serbest bırakır. Bu olaya ışıma denilirken bu tür izotoplara **radyoizotoplar** adı verilir. Radyoizotopların özgün nitelikleri tıp uygulamaları ve fizyoloji araştırmalarında bunlara büyük bir pratik yarar sağlamıştır. Bir örnek ve-

recek olursak, yüksek enerjili ışıma kanser hücrelerini öldürmek için bedendeki kanserli alanlara odaklanabilir. Radyoizotoplar tanı koymada da yararlı olabilir. Sık kullanılan bir yöntemde, bir şeker olan glukoz, florun radyoaktif bir izotopunu taşıyacak şekilde kimyasal olarak modifiye edilebilir. Bu madde kana zerk edildiğinde, bedendeki organların tümü radyoaktif izotopu bildik glukoz gibi yakalayacaklardır. Glükozun bütün hücreler tarafından kullanılan ana enerji kaynağı olması nedeniyle şimdi farklı organlarda ne miktarda radyoaktif glukoz bulunduğunu belirlemek için **PET (positron emisyon tomografisi) taramaları** gibi özel görüntüleme yöntemleri uygulanabilir ve bu bilgi, belli bir organın normal işlev yapıp yapmadığını veya hızında bir artış veya azalma bulunup bulunmadığını belirlemek için kullanılabilir (**Şekil 2.2**). Örneğin, radyoaktif glukozun kalp tarafından tutulmasında azalma olduğunu ortaya koyan bir PET taraması kalbe ait kan damarlarının hasta olduğunu ve bu nedenle kalbin yeterli besin maddesi alamadığını ortaya çıkartabilir. PET taramaları, denetim dışı yürüyen hücre büyümesi ve glukoz yakalamada artış ile karakterize bir hastalık olan kanserin varlığını da ortaya çıkartabilir.

Kimyasal bir elementin **gram atom kütlesi** o elementin, atom kütlesinin sayısal değerine eşit miktarda gram kütlesidir. Yani 12 g karbon (bu karbonun tümünün ^{12}C olduğu varsayılırsa) karbonun 1 gram atom kütlesi iken 1 g hidrojen, hidrojenin



Şekil 2.2 İnsan bedeninin positron emisyon tomografisi (PET) taraması ile incelenmesi. Bu resimde beden organları tarafından yakalanan radyoaktif glukoz miktarı renklendirilmiş olup yakalama ne denli fazla ise renk o denli koyudur. Bu şekilde en parlak alanlar kanserli alanlarda bulunmuştur.



Şekil 2.7 Bir moleküle ait bölümlerin farklı karbon-karbon bağları etrafında dönmesi sonucunda molekülün şeklinde meydana gelen değişiklikler; örneğin bu molekülün şekli görece düz bir zincirden (üstteki kısım) bir yüzük şekline (alttaki kısım) dönüşmüştür.

arasında süperoksit anyonu, $O_2 \cdot^-$; hidroksil radikali, $OH \cdot$; ve nitrik oksit, $NO \cdot$ bulunmaktadır. Serbest radikal konfigürasyonunun iyonize (yükü) veya iyonize olmamış bir molekül halinde görülebileceğine dikkat ediniz.

Şimdi çözeltiler ve suda moleküler çözünürlük konularının tartışılmasına geri döneceğiz. Konuya, suyun, suyu yaşam için uygun kılan bazı niteliklerini gözden geçirerek başlıyoruz.

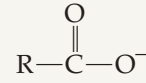
2.3 Çözeltiler

Bir sıvıda çözünen maddelere **solüt**, bunları çözenlere ise **çözgen** diyoruz. Solütler bir **çözelti** yapmak üzere bir çözgen içinde çözülür. Bedende en bol bulunan çözgen su olup total beden ağırlığının yaklaşık $\sim 60\%$ 'ından sorumludur. Bedende görülen kimyasal tepkimelerin çoğu, ister hücre içi ister hücre dışı sıvı olsun suda çözülmüş molekülleri kapsar. Mamafı bazı moleküller suda çözünmez.

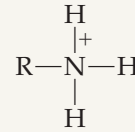
TABLO 2.4

Moleküllerdeki iyonize Gruplara Ait Örnekler

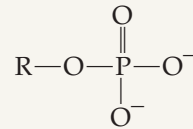
İyonize Gruplar



Karboksil grubu ($R-COO^-$)



Amino grubu ($R-NH_3^+$)



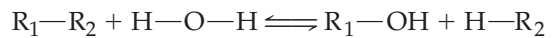
Fosfat grubu ($R-PO_4^{2-}$)

Su

İnsan bedenindeki her 100 molekülden yaklaşık 99 tanesi sudur. Bir su molekülünde iki hidrojen atomunu oksijen atomuna bağlayan kovalan bağlar polar bağlardır. Dola- yısı ile, daha önce belirtildiği gibi, suda oksijen kısmen eksi yük taşıırken her hidrojen kısmen artı yük taşımaktadır. Bir su molekülünün hidrojen atomları civarındaki artı kutuplanmış bölgeler, hidrojen bağları ile, bitişikteki su moleküllerinin oksijen atomlarına ait eksi kutuplanmış bölgelere elektriksel olarak çekilir (bkz. Şekil 2.5).

$0^\circ C$ ile $100^\circ C$ arasındaki sıcaklıklarda su sıvı halinde bulunur; bu halde iken su molekülleri arasında sürekli zayıf hidrojen bağları oluşup yıkılır ve ara sıra, bir kısım su molekülleri likid fazdan katıp gaz haline dönüşür. Sıcaklık artacak olursa hidrojen bağları daha kolay yıkılır ve daha çok sayıda su molekülü gaz haline kaçar. Öte yandan, sıcaklık azalacak olursa hidrojen bağları daha seyrek yıkmaya başlar ve $0^\circ C$ 'a varana kadar su molekülleri gidgide daha iri öbekler meydana getirirken $0^\circ C$ 'da su donup solid, kristalize bir yatak olan buza dönüşür. İnsanda beden sıcaklığı normalde $37^\circ C$ 'a yakındır ve dolayısı ile su bedende sıvı halde bulunur. Mamafı bu sıcaklıkta dahi bir kısım su bedeni solunum sırasında her soluk verme ile gaz (su buharı) halinde terk eder. Suyun bu su buharı halinde kaybedilmesi total beden suyunun homeostazında büyük önem taşır ve kaybın yiyecek ve içeceklerle alınan su ile karşılanması zorunludur.

Su molekülleri genel tipte birçok kimyasal tepkimede görev alırlar:



Bu tepkimede, R_1 ve R_2 arasındaki kovalan bağ ile sudaki bir hidrojen atomu ve oksijen arasındaki bağ yıkılır ve hidroksil grubu ile hidrojen atomu sırası ile R_1 ve R_2 'ye aktarılır. Bu tip tepkimelere hidrolitik tepkimeler veya **hidroliz** denir. Bedendeki birçok iri molekül, mutad olarak enzim adı verilen bir molekül sınıfının yardımı ile hidroliz yoluyla daha küçük moleküller birimlere yıkılır. Bu tepkimeler mutad olarak geridönüşümlü olup tersi olaya kondensasyon veya **dehidratasyon** adı verilir. Dehidratasyonda iki küçük molekül net bir su molekülünün çıkışı ile daha büyük bir molekül yapmak üzere birleşir. Dehidratasyon tepkimeleri, diğer birçok şeyin yanı sıra, proteinlerin ve bedenin gereksindiği diğer büyük moleküllerin üretilmesinden sorumludur.

Çok büyük sayıda proteinin birinci yapıları (amino asit dizgileri) bilinmekte ise de üç boyutlu mimari (konfor- masyon) sadece az sayıda protein için belirlenmiştir. Bir polipeptid zincirinin katlanmasını çok sayıda etmenin etkileyebilmesi nedeni ile bir proteinin mimarisini bunun birinci amino asit dizgisinden doğru şekilde öngörmek hala olası değildir. Öte yandan, açıkça anlaşılması gereken bir husus, bir proteinin birinci yapısındaki bir değişikliğin bunun ikinci, üçüncü ve dördüncü yapılarını değiştirebileceğidir. Birinci yapıdaki böyle bir değişikliğe **mutasyon** adı verilir. Bir mutasyon sonucu tek bir amino asitin değişmesi dahi, hemoglobinin beta zincirlerinde bir molekül glutamik asit yerine bir valin molekülünün gelmesi halinde görüldüğü gibi yıkıcı sonuçlara neden olabilir. Bu değişiklik sonucunda **orak hücre hastalığı** (*orak hücreli anemi* de denir) denilen ciddi bir hastalık ortaya çıkmaktadır; Bu bölümün sonundaki Klinik Olgu Sunumu'na da bkz.)

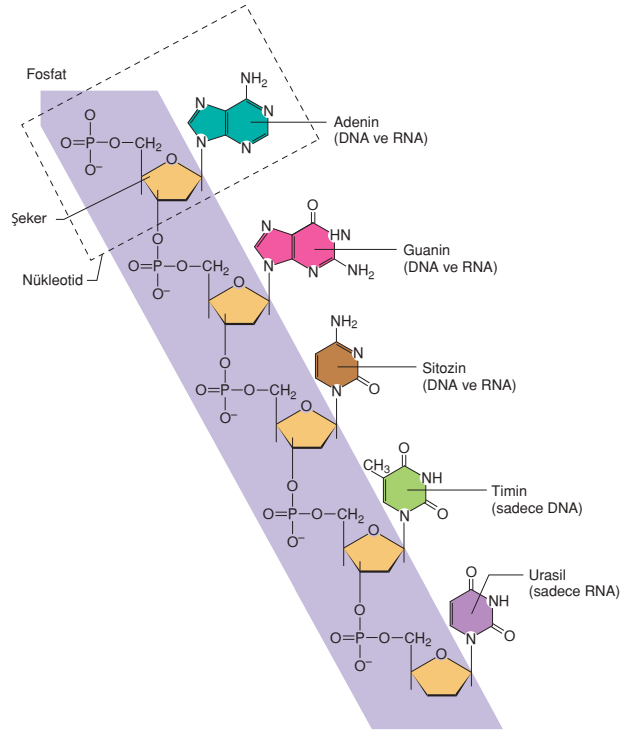
Nükleik Asitler

Nükleik asitler beden ağırlığının sadece %2'sinden sorumlu ise de kalıtım bilgisinin depolanması, ifadesi ve aktarılmasından sorumlu olmaları nedeniyle bu moleküller son derece önemlidir. Genetik bilginin özgül proteinler şeklinde ifade edilmesi o varlığın bir fare veya bir insan olup olmadığını veya bir hücrenin kas hücresi veya epitel hücresi olup olmayacağını belirler.

Nükleik asitlerin **deoksiribonükleik asit (DNA)** ve **ribonükleik asit (RNA)** gibi iki sınıfı vardır. DNA molekülleri genlerindeki dizgi şeklinde kodlanmış bilgiyi depolarken RNA molekülleri bu bilginin özgül bir polipeptid zinciri oluşturmak üzere özgül bir amino asit dizgilerine dönüştürmesi için gereken talimatların şifresinin çözülmesine katılır.

Nükleik asitlerin her iki tipi de polimerdir ve dolayısı ile yineleyen alt-birimlerin çizgisel dizilmesinden oluşur. **Nükleotid** denilen her alt-birimin üç bileşeni bulunmakta olup bunlar bir fosfat grubu, bir şeker ve hidrojen iyonlarını kabul edebilmeleri nedeni ile baz olarak adlandırılan bir karbon ve azot atomları halkasıdır (**Şekil 2.20**). Bir nükleotidin fosfat grubu bir zincir yapmak üzere bitişik nükleotidin şekerine bağlanmış olup bazlar fosfat-şeker omurgasından dışarı doğru uzanırlar (**Şekil 2.21**).

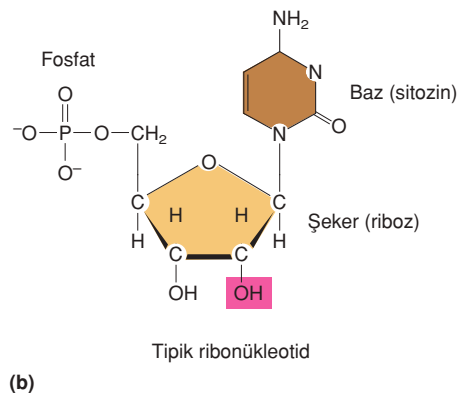
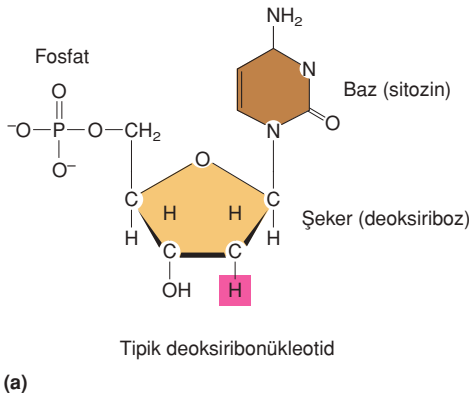
DNA DNA'daki nükleotidler beş karbonlu bir şeker olan **deoksiriboz** içerir (bu nedenle "deoksiribonükleik asit") adını



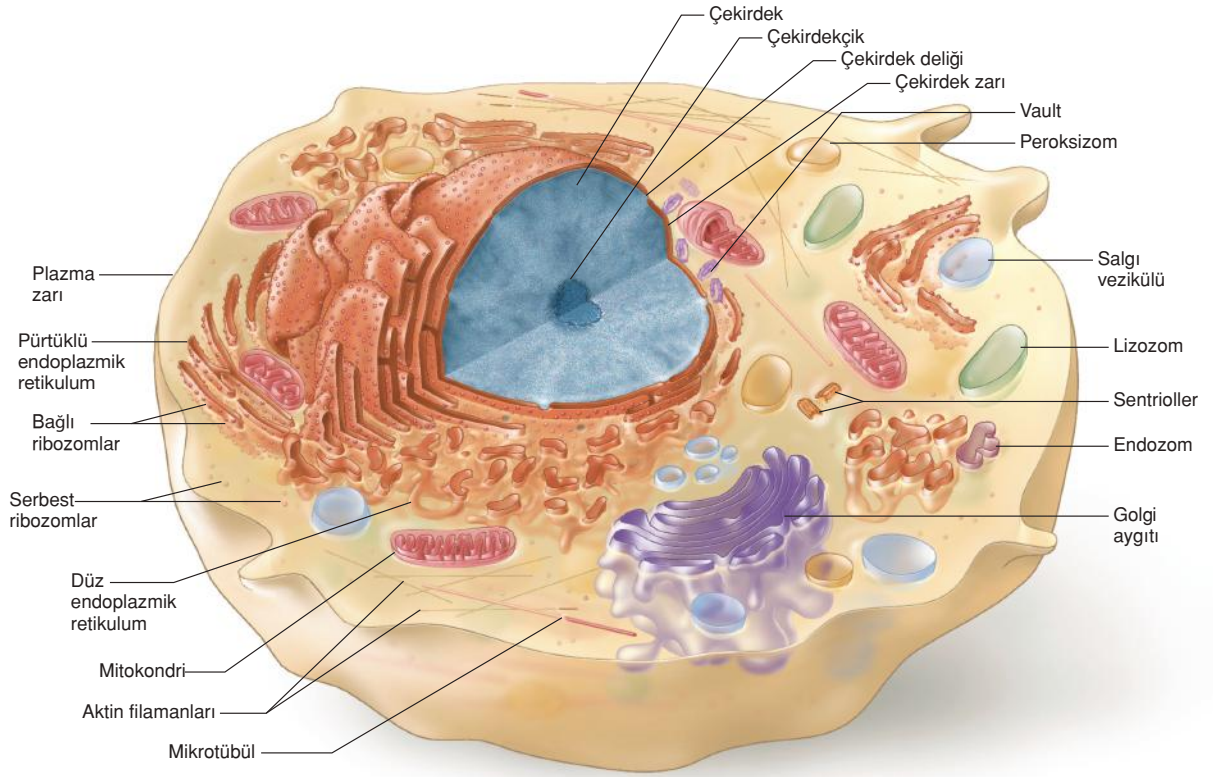
Şekil 2.21 Fosfat-şeker bağları nükleik asitleri yapmak üzere nükleotidlere ardışık olarak bağlanır. Pirimidin bazı olan timinin sadece DNA'da, urasilin ise sadece RNA'da bulunduğu dikkat ediniz.

almışlardır. DNA'da, deoksiriboza bağlanabilen dört farklı baza karşılık gelen dört farklı nükleotid bulunmaktadır. Bu bazlar iki sınıfa ayrılır: (1) azot ve karbon atomlarının çift halkası bulunan **pürin** bazları olan **adenin (A)** ve **guanin (G)**; ve (2) sadece tek bir halka taşıyan **pirimidin** bazları olan **sitozin (C)** ve **timin (T)** (bkz. Şekil 2.21).

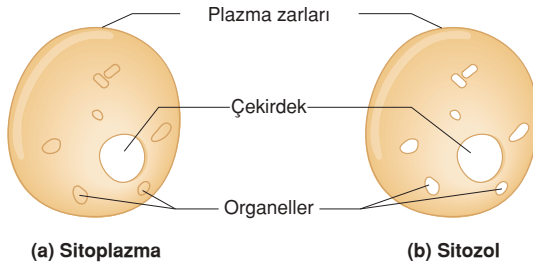
Bir DNA molekülü tek bir yerine bir çift sarmal şeklinde birbirlerinin çevresine dolanmış iki nükleotid zincirinden kuruludur (**Şekil 2.22**). İki zincir, bir zincirdeki bir pürin bazı ile diğer zincirdeki bir pirimidin bazı arasındaki hidrojen bağları ile bir arada tutulur. Her baza ait halka yapısı, sarmal bir merdi-



Şekil 2.20 DNA ve RNA'nın nükleotid altbirimleri. Nükleotidler bir şeker, bir baz ve bir fosfat grubundan kuruludur. (a) DNA'da bulunan deoksiribonükleotidler şeker olarak deoksiriboz içerir. (b) RNA'da bulunan şeker olan riboz, deoksiribozda sadece tek bir hidrojen atomunun bulunduğu bir konumda bir OH'a sahiptir.



Şekil 3.3 İnsan hücrelerinin çoğunda bulunan yapılar. Bütün yapıların ölçekli şekilde çizilmediğine dikkat ediniz.



Şekil 3.4 Sitoplazma ve sitozolün karşılaştırılması. (a) Sitoplazma (gölgeli alan) çekirdeğin dışında kalan hücre bölgesidir. (b) Sitozol (gölgeli alan) sitoplazmanın hücre organelleri dışında kalan sıvı kısmıdır.

SIRA SİZDE

- Hücre içi sıvısının tamamını hangi bölükler oluşturur?

Yanıtı bölüm sonunda bulabilirsiniz.

hareket edebilir. Sonuç olarak lipid çift-katmanı, su yüzeyine dökülmüş zeytinyağına çok benzer şekilde bir sıvının özelliklerine sahiptir ve bu da zarı önemli derecede esnekleştirir. Bu esneklik, hücrelerin sıvı ile dolu olması ile birlikte, hücrelere yapısal bütünlüklerinde bir bozulma olmaksızın şekillerinde ılımlı değişiklikler yapmaya izin verir. Tıpkı bir kumaş parça-

sı gibi bir zar bükülüp katlanabilirse de yırtılmaksızın önemli derecede gerdirilemez. Bölüm 4’de öğreneceğiniz gibi zarların bu yapısal özellikleri hücrelere ekzositoz ve endositoz gibi olaylar gösterebilmesine ve osmotik dengesizliklere bağlı olarak hacimde görülen hafif değişikliklere göğüs germesine olanak sağlar.

Plazma zarı kolesterol de içerirken hücre içi zarlarda pek az kolesterol bulunur. Kolesterol, görece katı, polar olmayan halka yapısına sadece tek bir polar hidroksil grubunun bağlı olması nedeni ile hafifçe amfipatiktir (bkz. Şekil 2.13). Dolayısı ile kolesterol, tıpkı fosfolipidler gibi, polar bölgesi lipid çift-katmanının çift-katmanlı yüzeyine saplanırken polar olmayan halkalarının içerde yağ asiti zincirleri ile birlikte bulunacağı bir konuşlanma gösterir. Polar hidroksil grubu fosfolipidlerin polar bölgeleri ile hidrojen bağları oluşturur. Kolesterolün polar olmayan halkalarının fosfolipidlerin yağ asiti kuyrukları

TABLO 3.1

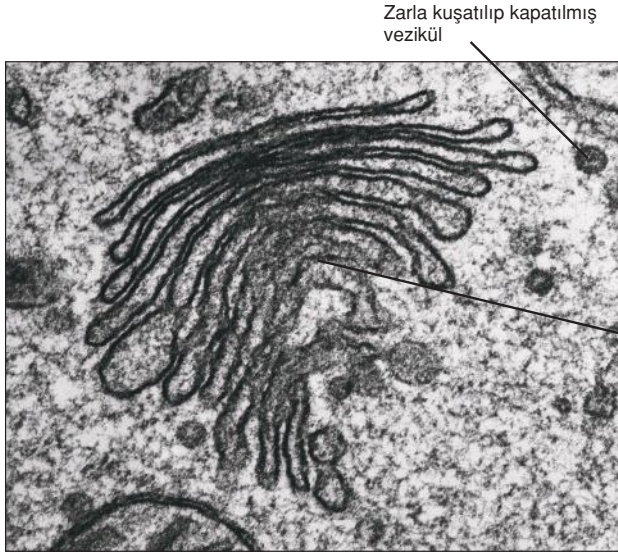
Plazma Zarlarının İşlevleri

Maddelerin hücre içine ve hücre dışına ve hücre organelleri ile sitozol arasında geçişini düzenler.

Hücre yüzeyine erişen kimyasal habercileri saptar.

Zar bağlantıları ile bitişik hücreleri birbirlerine bağlar.

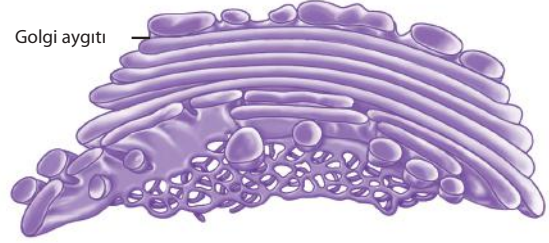
Hücreleri hücre dışı yatağa kancalar.



Golgi aygıtı

Yapı: Kase şeklinde, sıkıca karşılıklı yerleşmiş, yassı, zarımsı keselerin yaptığı bir dizi; çok sayıda veziküllere eşlik eder. Genel olarak, bir hücrenin merkez kısmında, çekirdeğe yakın bir noktada tek bir Golgi aygıtı bulunur.

İşlev: Pürtlüklü endoplazmik retikulumdan gelen proteinleri, Golgi vezikülleri yoluyla diğer organellere veya hücreden salgılanmaya göndermeden önce değişik hale getirir, modifikasyona uğratır ve sıralar.



Şekil 3.12 Golgi aygıtı.

artık normal işlev yapamayan hücre organellerini de yıkıma uğratabilir. Bedenin savunma sistemlerini oluşturan çeşitli hücrelerde özellikle önemli bir rol oynarlar (Bölüm 18).

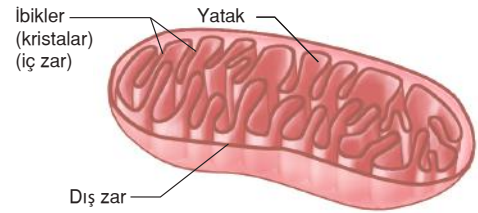
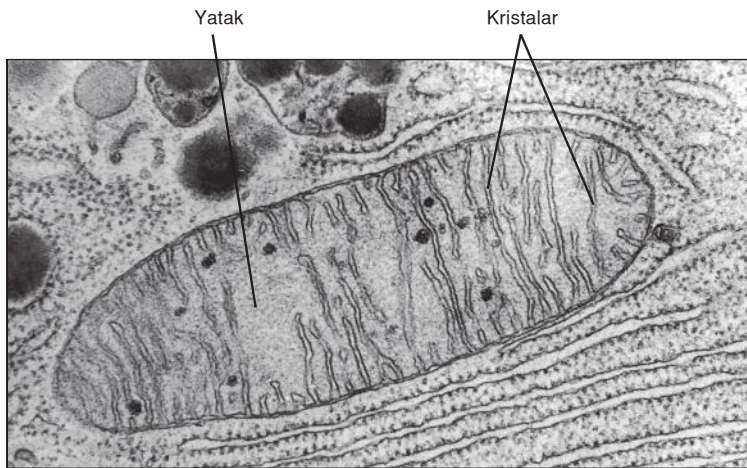
Peroksizomlar

Tıpkı lizozomlar gibi **peroksizomlar** da tek bir zarla kuşatılmış orta yoğunlukta yuvarlak cisimlerdir. Tıpkı mitokondriler gibi peroksizomlar, çok daha küçük miktarda olsa dahi moleküller oksijen tüketir. Öte yandan tüketilen bu oksijen enerjinin ATP'ye aktarılması için kullanılmaz. Bunun yerine bu oksijen, lipidler, alkol ve potansiyel olarak zehirli yenilmiş maddeler dahil organik moleküllerden hidrojeni uzaklaştıran tepkimelere katılır. Tepkime ürünlerinden biri olan hidrojen peroksit, H_2O_2 , bu organelle adını vermiştir. Hidrojen peroksit yüksek

derişimlerde olduğu takdirde hücreler için toksik olabilir ve peroksizomlar hidrojen peroksiti yıkıma da uğratabilir ve böylece bunun toksik etkilerini önler. Peroksizomlar yağ asitlerinin iki-karbonlu parçalara yıkılması olayına da katılmakta olup bu iki karbonlu parçalar daha sonra hücre tarafından ATP üretimi için kaynak olarak kullanılabilir.

Vaultlar

Vaultlar (vault tonozlu kubbe, fıçı, kasa nesnesini simgeler) protein ve vault RNA (vRNA) adlı çeviriye uğratılmamış bir RNA tipinden oluşan sitoplazmik yapılardır. Bu narin yapılar fıçı şeklinde cisimler olarak tanımlanmışsa da adlarını aldıkları tonoz-kubbeli katedralleri de andırırlar. Vaultların işlevlerinin ne olduğu tam olarak anlaşılmamışsa da elektron

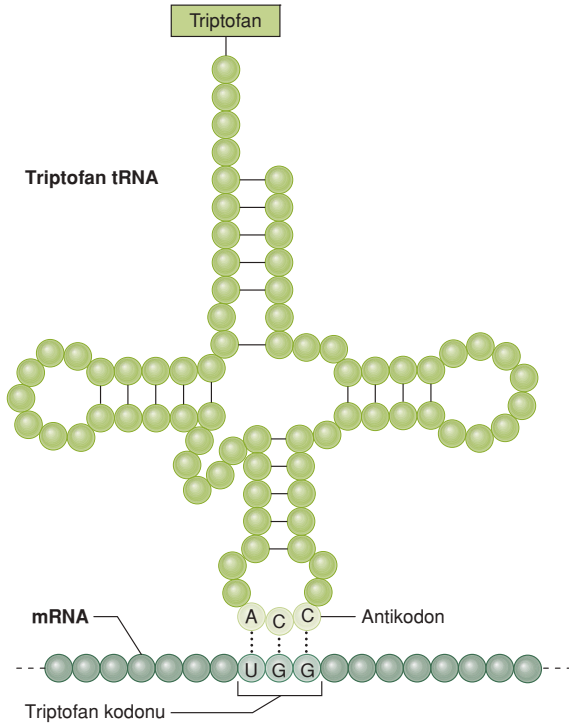


Mitokondri

Yapı: İki zarla kuşatılmış çomak veya oval şekilli cisim. İç zar mitokondrinin yatağı içine katlanmalar göstererek ibikleri (kristaları) oluşturur.

İşlev: ATP üretimi, O_2 tüketimi ve CO_2 oluşumunun ana noktasıdır. Krebs döngüsü ve oksidatif fosforlamada etkinlik gösteren enzimleri içerir.

Şekil 3.13 Mitokondri.

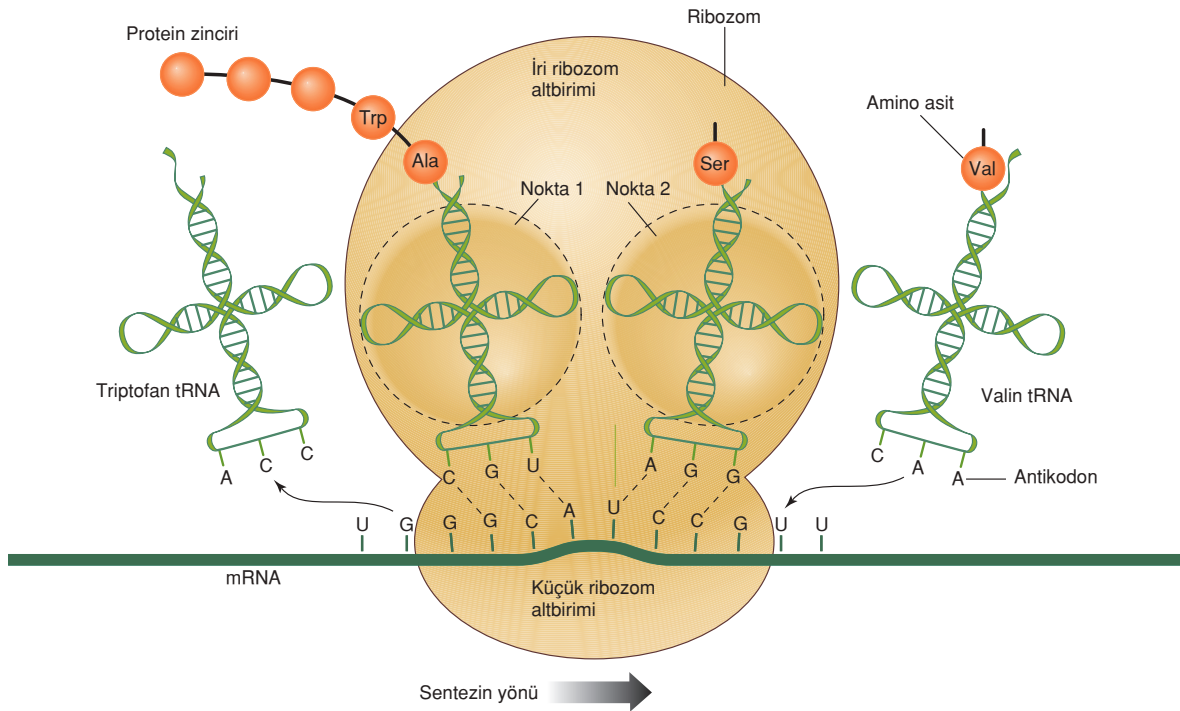


Şekil 3.20 Bir tRNA molekülünün antikodon bölgesi ile bir mRNA molekülünün buna karşılık gelen kodon bölgesi arasındaki baz eşleşmesi.

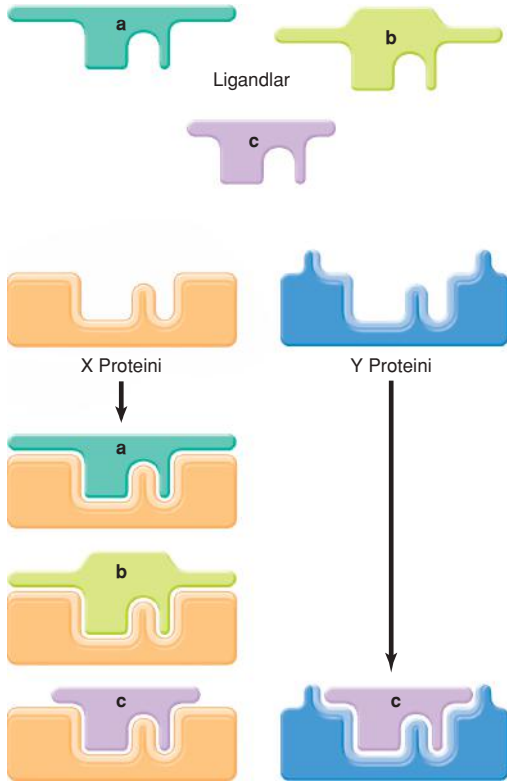
karmada, karılmanın başlayacağı başla noktasını işaretleyen mRNA kodonunun tam karşısına konuşlanmıştı. Daha sonra ribozomun büyük alt-birimi, mRNA'yı iki alt-birim arasına hapsedecek şekilde bağlanır. Bu başlama evresi protein karılmasının en yavaş yürüyen basamağı olup başlatma faktörlerinin etkinliğini etkileyen faktörler proteinin sentez hızını düzenleyebilirler.

Başlama olayının ardından, ardışık olarak amino asitlerin eklenmesi ile protein zincirinin boyu uzatılır (**Şekil 3.21**). Bir ribozom tRNA için iki bağlama noktasına sahiptir. 1.nokta o noktaya kadar karılması tamamlanmış protein zinciri bölümüne bağlı tRNA'yı bağlı halde tutarken 2.nokta, zincire eklenecek bir sonraki amino asiti taşıyan tRNA'yı bağlar. Ribozomal enzimler protein zincirinin yeni gelen amino asite bağlanmasını katalize eder. Peptid bağının oluşmasının ardından 1.noktadaki tRNA ribozomdan serbest bırakılır ve şimdi peptid zincirine bağlanmış olan, 2..noktaya bağlı haldeki tRNA 1.noktaya aktarılır. Ribozom mRNA üzerinde bir kodon ileriye kayar ve bir sonraki amino asit-tRNA molekülünün bağlanacağı odayı boşaltır. Bu olay, amino asitlerin uzamakta olan peptid zincirine eklenmesi için, ortalama olarak saniyede 2-3 amino asit hızında tekrar tekrar yinelenir. Ribozom mRNA'da, proteinin sonuna özgü sonlandırma dizisine (dur kodonu adı verilmiş) eriştiği zaman polipeptid zinciri ile sonuncu tRNA arasındaki bağ kırılır ve tamamlanmış olan protein ribozomdan serbest bırakılır.

Uzak RNA molekülleri protein sentezi sırasında tahrip olmadığından daha birçok protein molekülünün sentez edilmesi için kullanılabilir. Aslında bir ribozom mRNA'nın belli bir ipliği üzerinde giderken ikinci bir ribozom aynı mRNA üzerindeki başla noktasına bağlanabilir ve tıpatıp aynı ikinci bir



Şekil 3.21 Bir ribozom tarafından protein sentezlenmesi sırasındaki olaylar dizisi.



Şekil 3.28 X proteini, benzer kimyasal yapıya sahip üç ligandın tümünü bağlayabilir. Y proteini ise, bağlanma noktasının şeklinden ötürü sadece c ligandını bağlayabilir. Dolayısı ile Y proteini, X proteinine göre daha büyük bir kimyasal özgüllüğe sahiptir

SIRA SİZDE

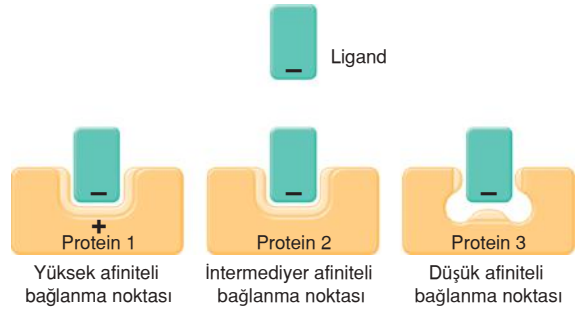
- X ve Y proteinlerinin her ikisinin de insandaki bir hastalıkla ilişkili olduğunu var sayınız. Hangi protein için tedavi edici bir ilacın tasarlanması daha kolay olacaktır?

Yanıtı bölüm sonunda bulabilirsiniz.

Afinite

Ligand-protein bağlanmasının gücü, bağlanma noktasının **afinite** denilen bir özelliğidir. Bir bağlanma noktasının bir ligand için gösterdiği afinite, bağlanan ligandın protein yüzeyini terk etme ve serbest haline geri dönme olasılığını belirler. Bir ligand sıkıca bağlayan bağlanma noktalarına yüksek afiniteli bağlanma noktaları, ligandı zayıf şekilde bağlayanlara ise düşük afiniteli bağlanma noktaları adı verilir.

Afinite ve kimyasal özgüllük bağlanma noktalarının, birbirleriyle sıkıca ilişkili olmalarına karşın birbirlerinden farklı iki özelliğidir. Kimyasal özgüllük görüldüğü gibi sadece bağlanma noktasının şekline bağlı iken afinite protein ve ligand arasındaki çekimin gücüne bağlıdır. Sonuç olarak farklı proteinler aynı liganda bağlanabilirse de (yani aynı kimyasal özgüllüğü gösterebilirse de, o ligand için farklı afinitelere sahip olabilirler. Örneğin bir ligand, artı yüklü amino asit yan zincirine kuvvetle bağlanacak eksi yüklü bir iyonize grup içerirken, aynı biçime sahip fakat artı yük taşımayan bir noktaya daha zayıf bağlanacaktır (Şekil 3.29). Ek olarak, ligand ve bağlanma noktasının yüzeyleri birbirlerine ne kadar yakınsa bağlanma o denli kuvvetlidir. Yani, ligandın şekli bağlanma noktasının



Şekil 3.29 Ligand için aynı kimyasal özgüllük fakat farklı afiniteler gösteren üç bağlanma noktası.

şekline ne kadar çok uyarsa afinite o denli büyük olur. Bir diğer değişle, şekil afiniteyi ve keza kimyasal özgüllüğü etkileyebilmektedir. Bir proteinin bir ligand için yüksek afiniteli bir bağlanma noktasına sahip olması halinde proteine bağlanma için çok az ligand gerekeceğinden, afinite fizyoloji ve tıpta büyük önem taşır. Örneğin tedavide kullanılan bir ilaç bir proteine bağlanarak etki gösteriyor olabilir; bu protein o ilaç için yüksek afiniteli bir bağlama noktası taşıyorsa hastalığı tedavi için mutad olarak sadece çok küçük miktarda ilaç gerekir. Bu ise istenmeyen yan etkilerin görülme olasılığını azaltır.

Doygunluk

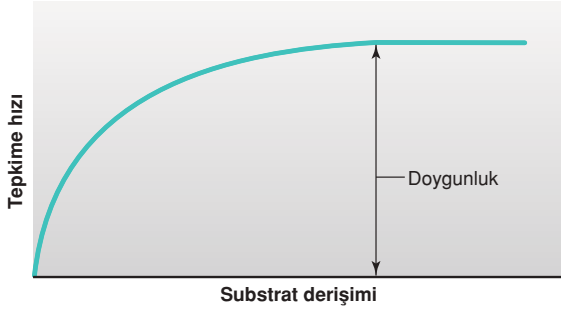
Bir çözeltide bağlı olmayan ligand ile, buna karşılık gelen protein bağlanma noktaları arasında hızla bir dengeye ulaşılır. Herhangi bir anda, bir kısım ligand işgal edilmemiş bağlanma noktalarına bağlı hale geçerken bir kısım ligand çözeltiye geri salınır. Tek bir bağlanma noktası ya işgal edilmiş veya işgal edilmemiş durumdadır. **Doygunluk** deyiimi ile herhangi bir andaki total bağlanma noktalarının işgal edilme payı ifade edilir. Bağlanma noktalarının tümü işgal altında ise bağlanma noktaları popülasyonu %100 doygunluğa sahiptir. Kullanılabilir noktaların yarısı işgal edilmişse sistemin doygunluğu %50'dir ve bu durum böylesine sürüp gider. *Tek bir* bağlanma noktası zaman olarak sürenin %50'si boyunca işgal altında ise %50 doygunluğa sahiptir. Bir bağlanma noktasının yüzde doygunluğu iki etmene bağlıdır: (1) çözeltideki serbest ligand derişimi, ve (2) bağlanma noktasının o ligand için gösterdiği afinite.

Ligand derişimi ne denli yüksek ise ligand molekülünün boş bir bağlanma bölgesi ile karşılaşma ve bağlı hale geçme olasılığı o denli büyüktür. Dolayısı ile bağlanma noktalarının yüzde doygunluğu, bütün noktaların işgal edildiği düzeye varıncaya kadar ligand derişimindeki artışa koşut olarak artar (Şekil 3.30). Ligandın bir proteine bağlandığı zaman biyolojik bir etki gösteren bir molekül olduğunu ve bağlanma noktalarının tümü işgal edilinceye kadar ligand bağlı noktaların sayısı arttıkça etkinin niceliğinin de arttığını varsayalım. Bu noktadan sonra, işgal edilebilecek ek bir nokta kalmadığı için ligand derişiminde yapılacak artışın etkide ek bir artış yapması söz konusu olmayacaktır. Bu ifadeyi genelleştirirsek, proteinlere bağlanarak etkisini gösteren kimyasal bir uyarının (ligand derişimi) genliğinin sürekli arttırılması, protein bağlayan noktaların %100 doymuş olduğu düzeye erişilinceye kadar sürekli artış gösteren bir biyolojik yanıt oluşturacaktır.

Bir bağlanma noktasının yüzde doygunluğunu belirleyen ikinci etmen, bağlanma noktasının afinitesidir. Bir çözelti içinde moleküllerin birbirleri ve bir ligandın bağlı olduğu bir

rak kandaki substrat derişimi değişikliklere uğrayabilir. Hücre içi substrat derişimi o substratı kullanan ve dolayısı ile derişimini azaltan veya substratı sentez eden ve böylece derişimini arttıran hücresele tepkimeler tarafından da değiştirilebilir.

Enzim-aracılı bir tepkimenin hızı **Şekil 3.34**'de gösterildiği gibi, substrat derişiminde yapılan daha fazla artışa rağmen hızın sabit kaldığı maksimum bir hıza erişilinceye kadar substrat derişimindeki artışa koşut olarak artar. Enzimin substrat ile doymuş hale gelmesi, yani her enzim molekülündeki etkin bağlanma noktasının bir substrat molekülü tarafından işgal edilmesi ile maksimum hıza erişilmiş olur.

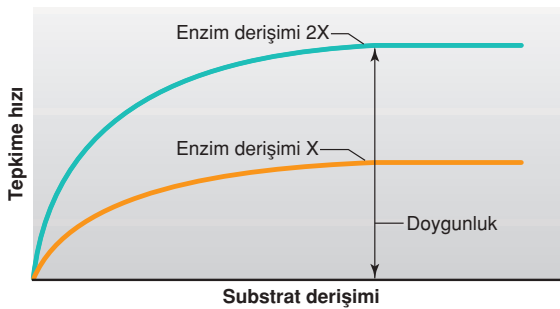


Şekil 3.34 Enzimle katalize edilen bir tepkimenin substrat derişiminin fonksiyonu olarak hızı.

Enzim Derişimi

Doymuş derişimler dahil herhangi bir substrat derişiminde enzim-aracılı bir tepkimenin hızı enzim derişiminin arttırılması ile arttırılabilir. Metabolik tepkimelerin çoğunda substrat derişimi, tepkimeyi katalize etmek için kullanılan enzim derişiminden kat kat daha fazladır. Dolayısı ile enzim moleküllerinin sayısı iki kat arttırıldığında substrat bağlamak için kullanılacak etkin noktaların sayısı iki kat artış gösterecek ve iki kat daha fazla substrat molekülü ürüne dönüştürülecektir (**Şekil 3.35**). Bazı tepkimeler, daha fazla enzim molekülünün bulunması nedeniyle bazı hücrelerde daha hızlı ilerler.

Bir enzimin derişimini değiştirmek için ya enzimin sentez hızının veya enzimin yıkım hızının değiştirilmesi zorunludur. Enzimlerin protein olmasından dolayı bu olay protein sentez veya yıkım hızlarının değiştirilmesini kapsar.

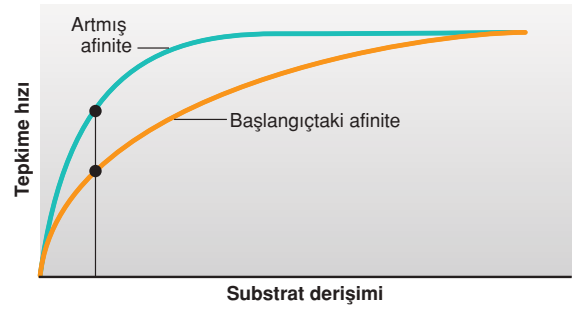


Şekil 3.35 Enzimle katalize edilen bir tepkimenin X ve 2X gibi iki ayrı enzim derişiminde substrat derişiminin bir fonksiyonu olarak hızı. 2X'deki enzim derişimi X derişiminin iki katı olup tepkimenin herhangi bir substrat derişiminde iki kat hızlı seyretmesi ile sonuçlanır.

Enzim Etkinliği (Aktivitesi)

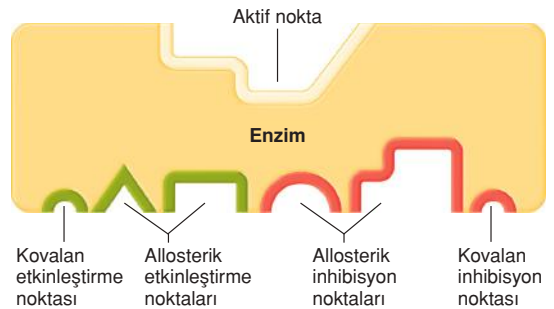
Enzim-aracılı tepkimelerin hızının substrat veya enzinden herhangi birisinin *derişiminin* değiştirilmesi ile değiştirilmesine ek olarak bu hız **enzim etkinliğinde** değişiklik yapılarak da değiştirilebilir. Allosterik veya kovalan modülasyon enzimin etkin noktasının niteliklerini (örneğin, çatısını) değiştirdiği zaman enzimin etkinliğinde bir değişme görülür. Bu tür modülasyon bağlama noktasının substratı ürüne dönüştürme hızını, bağlama noktasının substrata karşı gösterdiği afiniteyi veya her ikisini birden değiştirir.

Şekil 3.36 substrat veya enzim derişimleri aynı tutulurken enzimin aktif noktasının afinitesindeki artışın etkisini göstermektedir. Substrat derişimi doymuş derişimden daha az ise enzimin bağlama noktasının afinitesindeki artış substrata bağlı etkin noktaların sayısında artış ile sonuçlanacak ve bunun sonucu olarak tepkime hızında bir artış görülecektir.



Şekil 3.36 Sabit bir substrat derişiminde bir enzimin substrata olan afinitesinin allosterik veya kovalan modülasyonla artması enzim-aracılı tepkimenin hızını arttırır. Enzimin afinitesindeki artışın enzim-aracılı tepkimenin *maksimum* hızında artış yapmadığına dikkat ediniz.

Metabolizmanın enzim etkinliğinin denetlenmesi yoluyla düzenlenmesi, çoğu kez bir enzimin etkinliğinin birden fazla ajan tarafından değiştirilebilmesi nedeniyle son derece karmaşık bir olaydır (**Şekil 3.37**). Enzim etkinliğini allosterik olarak değiştiren modülatör moleküller diğer hücresele tepkilerin ürünü olan moleküller olabilir. Alınan sonuç, metabolizmanın genel hızının çeşitli metabolik istemleri karşılayacak şekilde ayarlanabilmesidir. Bunun aksine, enzim etkinliğinin kovalan modülasyonuna protein kinaz enzimleri aracılık etmekte olup bu enzimlerin kendileri, hücrenin örneğin bir hormondan gelen çeşitli kimyasal işaretleri alması ile etkinleştirilmektedir.

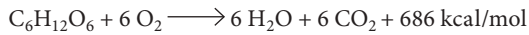


Şekil 3.37 Tek bir enzim üzerinde yer alan çok sayıda nokta, allosterik ve kovalan etkinleştirme veya inhibisyon yoluyla enzim etkinliğini ve dolayısı ile tepkime hızını modüle edebilir.

Oksidatif Fosforlanmanın Karakteristikleri

Giren substratlar	(1) glikoliz sırasında, (2) pirüvat ve amino asitlerin yıkımı sırasında Krebs döngüsü tarafından; ve (3) yağ asitlerinin yıkılması sırasında oluşan $\text{NADH} + \text{H}^+$ ve FADH_2 'den sağlanan hidrojen atomları Moleküler oksijen
Enzimin konusu	İç mitokondri zarı
ATP üretimi	Her $\text{NADH} + \text{H}^+$ 'dan oluşan 2–3 ATP Her FADH_2 'den oluşan 1–2 ATP
Son ürünler	H_2O —yola giren her hidrojen çifti başına bir molekül
Net tepkime	$\frac{1}{2} \text{O}_2 + \text{NADH} + \text{H}^+ + 3 \text{ADP} + 3 \text{P}_i \longrightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{NAD}^+ + 3\text{ATP}$

Glikozun karbon dioksit ve suya katabolizması sırasında salınan enerji niceliği 686 kcal/mol glüköz'dur:



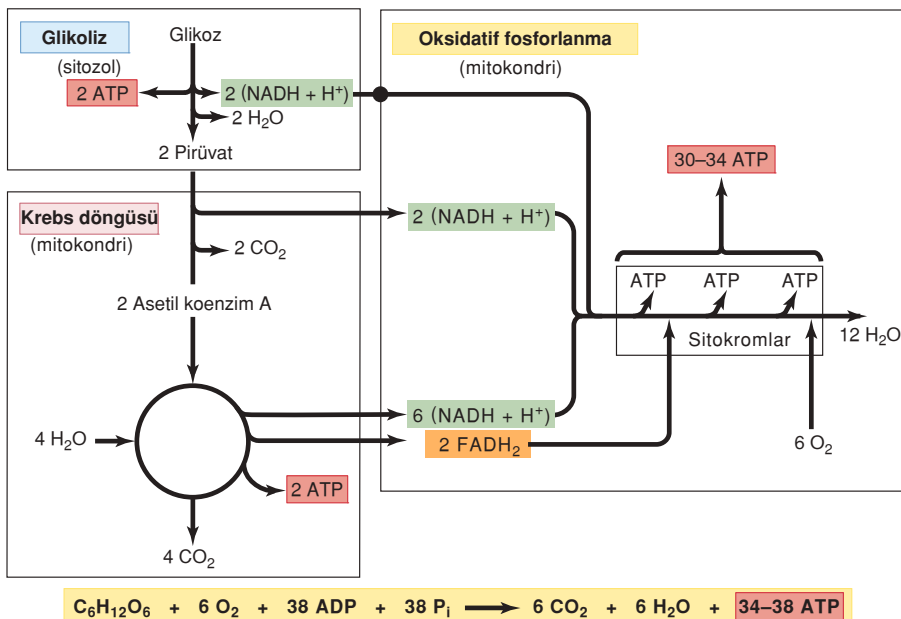
Bu enerjinin %40 kadarı ATP'ye aktarılır. **Şekil 3.47** glikoz katabolizması sırasında ATP'nin üretildiği noktaları özetlemektedir. Glikoliz sırasında substrat-düzeyinde fosforlama ile net iki ATP molekülü kazanılırken Krebs döngüsünde, her biri döngüye giren iki molekül pirüvatın bir tanesinden gelen, GTP'den türetilmiş iki ATP daha oluşur. Glikoz katabolizmasının ürettiği ATP moleküllerinin çoğu (molekül başına 34 ATP'ye kadar), glikoz yıkımının çeşitli basamaklarında türeyen hidrojenlerden oksidatif fosforlama sırasında üretilmektedir.

Oksijen yokluğu nedeniyle glikozun laktata yıkımından sadece iki molekül ATP üretildiğinden aerobik metabolik yolların evrilmesi bir hücrenin glikoz katabolizmasından elde edeceği enerji miktarını büyük ölçüde arttırmıştır. Örneğin

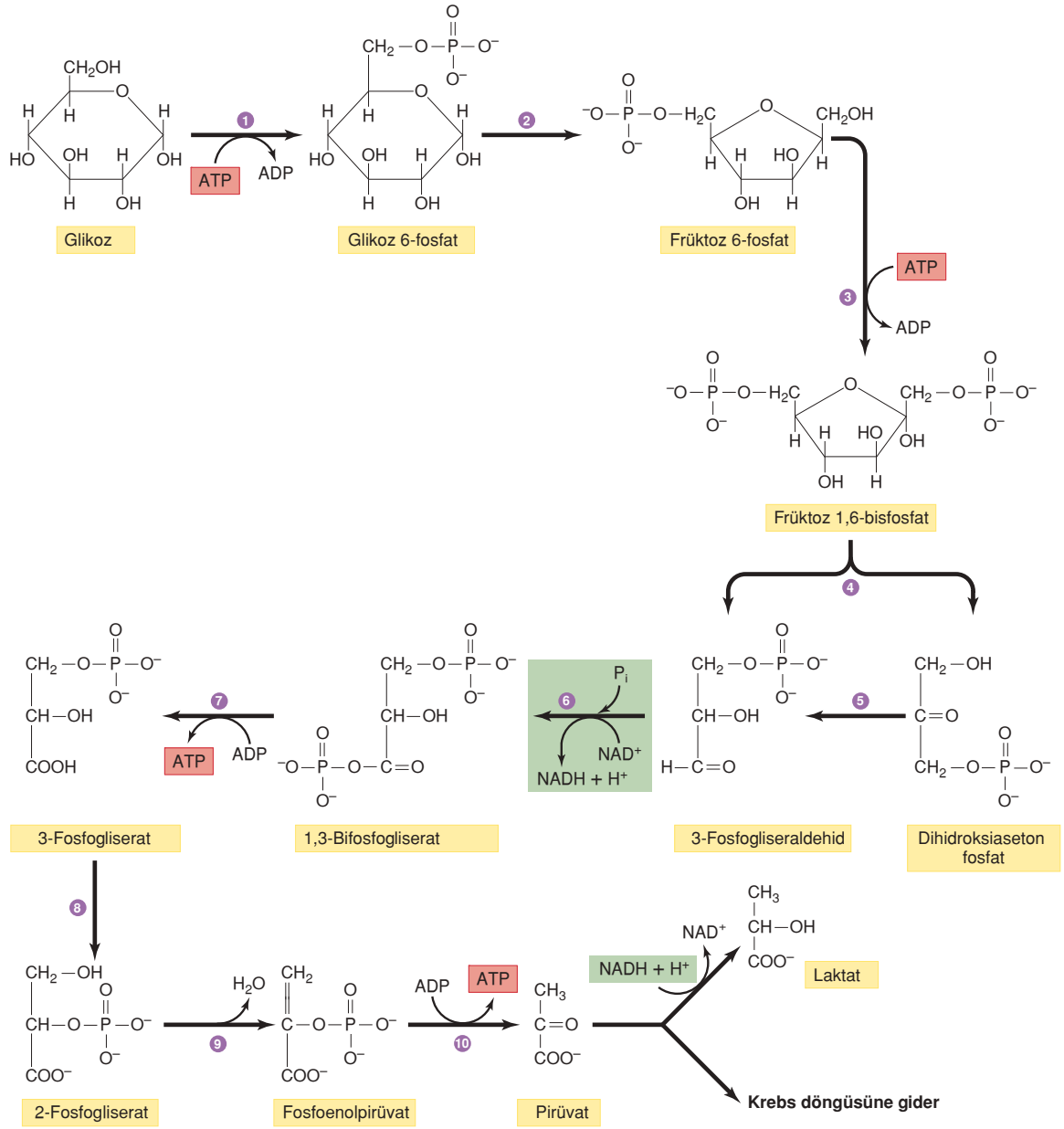
bir kas, kasılma sırasında 38 molekül ATP tüketiyor ise bu miktarda ATP, oksijenin varlığında, bir molekül glükozun yıkılması ile sağlanırken anaerop koşullarda 19 molekül glikozun yıkılmasını gerektirir.

Öte yandan, anaerop koşullarda her glikoz molekülü başına sadece iki molekül ATP'nin üretilmesine karşın glikolitik yol, büyük miktarda glikoz laktata yıkılacak olursa hala büyük miktarda ATP sağlayabilmektedir. Bu işlem, besin maddelerinin verimli bir tüketim yolu olmasa da, yoğun egzersiz gibi anaerop koşullarda ATP üretiminin devam etmesine izin vermektedir.

Glikojenin Depolanması Glikozun ince bağırsaktan kana emilmediği hallerde bir yedek destek sağlamak için bedende az miktarda glikoz depolanabilir. Bölüm 2’den anımsayacağınız gibi bu glikoz, büyük ölçüde iskelet kasları ve karaciğerde **glikojen** polisakkariti olarak depolanır.



Şekil 3.47 Glikoliz ve aerobik glikoz katabolizması yolları ve bunların ATP üretimine bağlanmaları. Glikoliz ve Krebs döngüsünde üretilen bütün NADH moleküllerinin oksidatif fosforlanma yoluna girdiği ve serbest hidrojen iyonlarının tümünün ATP sentezi için kemiosmozda kullanıldığı var sayıldığında kuramsal olarak üretilcek ATP moleküllerinin azami sayısı 38'dir.



Şekil 3.42 Glikolitik yol. Glikoliz sırasında bu yola giren her glikoz molekülü net iki molekül ATP sentezi yapar. Burada dikkat edilecek nokta, bedendeki pH'da çeşitli glikolitik basamaklar tarafından üretilen ürünlerin iyonize olmuş, anyon halinde (örneğin, pirüvat) bulunmalarıdır. Bunlar aslında asit halinde (örneğin, pirüvik asit) üretilmekte olup daha sonra iyonize olurlar. Pirüvat laktata dönüştürülür veya Krebs döngüsüne girer; egzersiz sırasında olduğu gibi hücrelerin ATP istemi arttığı zaman laktat üretimi artar. Dikkat: 5.basamaktan başlayarak şekli sadeleştirme amacıyla resimde her ara-ürünün iki molekülü yerine sadece bir molekülü gösterilmiştir.

Glikolizin başlangıç basamaklarının (tepkime 1-3) herbiri ATP üretmek yerine, fosforlanmış ara-ürünlerini oluşturmak üzere bir molekül ATP kullanır. Ek olarak, 4.tepkimede altı-karbonlu bir ara-ürün, iki tane üç-karbonlu moleküle ayrılmakta ve 5.tepkime bu üç-karbonlu molekülleri birbirlerine dönüştürmektedir. Yani, 5.tepkimenin sonuna gelindiğinde bir molekül glikozdan türetilmiş iki molekül 3-fosfogliseraldehid sahibi oluruz. Bu noktadan itibaren aklınızda tutmanız

gereken şey olaya artık her ara-ürünün *iki* molekülünün katılacağıdır.

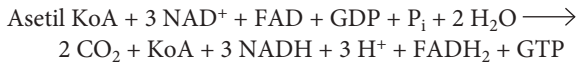
Glikolizde ATP'nin ilk üretimi 7.tepkime sırasında görülmekte olup bu tepkimede bir fosfat grubu, ATP üretmek için ADP'ye aktarılır. Bu noktada iki tane ara-ürün bulunduğundan 7.tepkime, herbiri bir ara-üründen gelen iki molekül ATP üretir. Bu tepkimede ATP üretmede kullanılan işlergeye, fosfat grubunun bir substrat molekülünden ATP'ye aktarılı-

trifosfat (GTP) yapmak üzere guanozin difosfata (GDP) aktarıldığı 5.tepkimede görülür. GTP'nin hidrolize olması tıpkı ATP'nin hidrolize olması gibi bazı enerji gereksinen tepkimelere enerji sağlayabilir. GTP'deki enerji ek olarak, aşağıdaki tepkime uyarınca ATP'ye aktarılabilir:



Krebs döngüsünde ATP'nin üretildiği tek işlerge ATP'nin GTP'den üretilmesidir. O halde Krebs döngüsü neden bu kadar büyük önem taşımaktadır? Bunun nedeni, döngü sırasında koenzimlere aktarılan hidrojen atomlarının (+ üretilen serbest hidrojen iyonlarının) büyük miktarda ATP oluşturmak üzere bir sonraki yol olan oksidatif fosforlamada kullanılmasıdır.

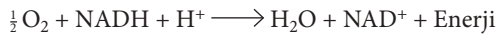
Asetil KoA'dan gelen bir asetil grubunun Krebs döngüsü yoluyla katabolize edilmesinin net sonucu şu şekilde yazılabilir:



Tablo 3.5 Krebs döngüsü tepkimelerinin niteliklerini özetlemektedir.

Oksidatif Fosforlama (Fosforilasyon)

Oksidatif fosforlama besin moleküllerinden türetilen enerjinin ATP'ye aktarılabilirdiği üçüncü ve nicel yönden en önemli işlergeyi sağlamaktadır. Bu yolun ardında yatan temel ilke çok basittir: ATP'ye aktarılan enerji, hidrojen iyonlarının su yapmak üzere moleküler oksijenle birleştiğinde salınan enerjiden türetilmektedir. Hidrojen, Krebs döngüsünde, yağ asitlerinin metabolizmasında (aşağıdaki tartışmaya bakınız) ve, çok daha az miktarda olmak üzere, glikoliz sırasında üretilen NADH + H⁺ ve FADH₂



Mitokondri yatağında çözünmüş halde bulunan Krebs döngüsü enzimlerinden farklı olarak, oksidatif fosforlanmaya aracılık eden proteinler mitokondrinin iç zarına gömülü haldedir. Oksidatif fosforilasyon proteinleri iki gruba bölünebilir: hidrojen iyonlarının moleküler oksijene taşınmasına neden olan bir dizi tepkimeye aracılık edenler ve, (2) bu tepkimelerle

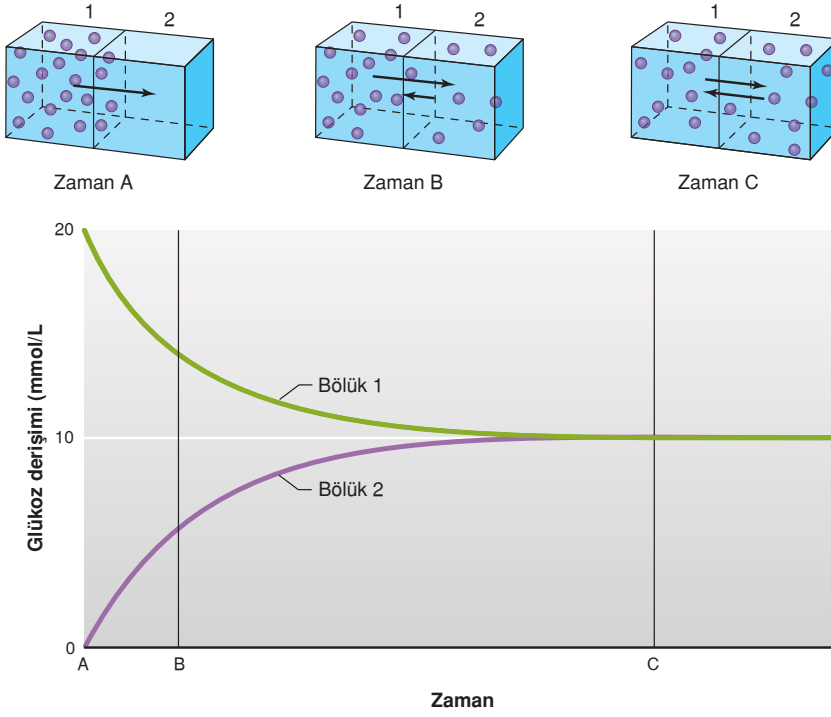
serbest kalan enerjiyi ATP'yi sentez eden tepkimelere kenetlenenler.

İlk grup proteinlerinden bazıları kofaktör olarak demir ve bakır içerir ve bunlara **sitokromlar** denir (zira bunların saf şekilleri parlak renklidir). Bunların çatıları alyuvarlarda oksijen bağlayan, kırmızı renkte, demir-içeren hemoglobinin çatısına benzer. Sitokromlar ve bunlara eşlik eden proteinler, başlangıçtaki NADH + H⁺ veya FADH₂'den aktarılan hidrojen atomlarına ait iki elektronu bu zincirdeki elemanlardan bir tanesine aktaran elemanlardan kurulu **elektron taşıma zincirinin** bir elemanını oluşturur. Bu elektronlar, en sonunda, su oluşturmak üzere hidrojen iyonları (protonlar) ile birleşecek moleküller oksijene ulaştırılınca kadar zincirdeki elemanlardan bir tanesine ve çoğu kez bir demir veya bakır iyonundan veya bir demir veya bakır iyonuna aktarılır. Bu hidrojen iyonları, tıpkı elektronlar gibi, serbest hidrojen iyonlarından ve taşıma zincirinin başlangıç kısımlarında hidrojen atomlarına ait elektronların sitokromlara aktarılması ile serbest bırakılan hidrojeni taşıyan koenzimlerden gelir.

Burada önem taşıyan bir husus bu olayın, koenzim hidrojenlerinin suya aktarılmasına ek olarak koenzimlerin hidrojen-siz şekillerinin de yenilenmesi olup yenilenen bu hidrojen-siz koenzimler, Krebs döngüsündeki ara-ürünlerden, glikolizden veya yağ asiti yolundan (aşağıda anlatılmaktadır) gelecek iki hidrojeni kabul etmeye hazır hale gelmiştir. Dolayısı ile elektron taşıma zinciri koenzimlerin hidrojen-siz şekillerini yenileyen *aerobik* bir işlerge sağlarken daha önce anlatıldığı gibi sadece glikolizde çalışan *anaerobik* işlerge laktat oluşmasına kenetlenmiştir.

Elektron taşıma zinciri üzerindeki bazı basamaklarda az miktarda enerji salınır. Elektronların elektron taşıma zinciri boyunca bir proteinden diğerine aktarılması sırasında salınan bir kısım enerji sitokromlar tarafından, hidrojen iyonlarını yataktan zarlar arası mesafeye (iç ve dış mitokondri zarları arasındaki bölük) pompalamada kullanılır (**Şekil 3.46**). Bu ise, zarın iki yanı arasında, bir hidrojen-iyonu-derişimi farklılığı oluşmasıyla bir potansiyel enerji kaynağı yaratır. Bölüm 4'de öğreneceğiniz gibi, hidrojen iyonları türünde solütler derişim farklanmaları (gradiyent) boyunca hareket ederlerse de (veya sızarlarsa da) lipid çift-katmanının varlığı suda çözünür moleküller ve iyonların çoğunun bu sızmasını (difüzyonunu) bloke

TABLO 3.5 Krebs Döngüsünün Karakteristikleri	
Giren substrat	Asetil koenzim A—asetil grupları pirüvat, yağ asitleri ve amino asitlerden türetilir Bazı ara-ürünler amino asitlerden türetilir.
Enzimin konumu	Mitokondrilerin iç bölüğü (mitokondri yatağı)
ATP üretimi	1 GTP doğrudan üretilir ve bu ATP'ye dönüştürülebilir Bu yolda moleküler oksijenin doğrudan kullanılmamasına karşın sadece aerobik koşullarda çalışır
Koenzim üretimi	3 NADH + 3 H ⁺ ve 2 FADH ₂
Son ürünler	Yola giren her asetil koenzim A molekülü başına 2 CO ₂ Bazı ara-ürünler amino asitleri ve özgül hücre işlevleri için gereken diğer organik molekülleri sentez etmek için kullanılır
Net tepkime	Asetil KoA + 3 NAD ⁺ + FAD + GDP + P _i + 2 H ₂ O → 2 CO ₂ + CoA + 3 NADH + 3 H ⁺ + FADH ₂ + GTP



Şekil 4.2 Glüközün, glikoza geçirimli bir engelle birbirlerinden ayrılmış eşit hacimde iki bölük arasında gösterdiği sızma. Başlangıç A zamanında 1.bölükte 20 mmol/L derişimde glüköz varken 2. bölükte hiç glüköz yoktur. B zamanında, bir kısım glüköz molekülleri 2. bölüğe gitmiş olup bunlardan bazıları tekrar 1. bölüğe geri dönmektedir. Okların uzunlukları tek-yönlü hareketlerin genliğini temsil etmektedir. C zamanında, sızma dengesine erişilmiş olup glüközün her iki bölükteki derişimleri eşit (10 mmol/L) olup net hareket sıfırdır. Şeklin altındaki grafikte yeşil çizgi 1. bölükteki derişimi, mor çizgi ise 2. bölükteki derişimi temsil etmektedir. C zamanında, her iki bölükteki glüköz derişimlerinin 10 mmol/L olduğuna dikkat ediniz. Bu zamanda sızma dengesine erişilmiştir.

SIRA SİZDE

- C anında, derişimi bir anda 15 mmol/L'ye yükseltecek şekilde 1.bölüğe glüköz eklenecek olursa bu grafik C anından sonra neye benzeyecektir? Şekil üzerinde yeni grafiği çizin ve sızma dengesine ulaşıldığında 1. ve 2. bölüklerdeki glüköz derişimlerini işaret edin. (Dikkat: Siz maddeyi ekler eklemeyiz derhal diğer bölüğe sızma başlayacağından bir maddenin derişimini bu şekilde bir anda değiştirmeniz aslında olanaksızdır.)

Yanıtı bölüm sonunda bulabilirsiniz.

Öte yandan, herhangi bir derişim farkının bulunması halinde net akımın genliği diğer bazı önemli etmenlere de bağlıdır. Bunlar: (1) sıcaklık: sıcaklık ne denli yüksek ise molekül hareketinin hızı o denli fazla olacak ve net akım o denli hızlı görülecektir; (2) molekülün kütlesi: proteinler gibi iri moleküller glüköz gibi daha küçük moleküllere göre daha büyük bir kütleye ve daha yavaş bir hıza sahiptir ve sonuç olarak daha yavaş bir net akım gösterir; (3) yüzey alanı: İki bölge arasındaki yüzey alanı ne denli fazla ise sızma için kullanılabilir yüzey o denli büyük olacak ve dolayısı ile net akım daha hızlı olacaktır; ve (4) moleküllerin içinde hareket ettiği ortam: moleküller suya göre havada daha hızlı sızma gösterir. Bunun nedeni gaz halinde çarpışmaların daha seyrek olacağıdır ve daha sonra göreceğimiz gibi, olaya bir zarın katılması halinde bu zarın kimyasal bileşimi de sızma hızlarını etkiler.

Sızma Hızı İle Mesafenin Karşılaştırılması

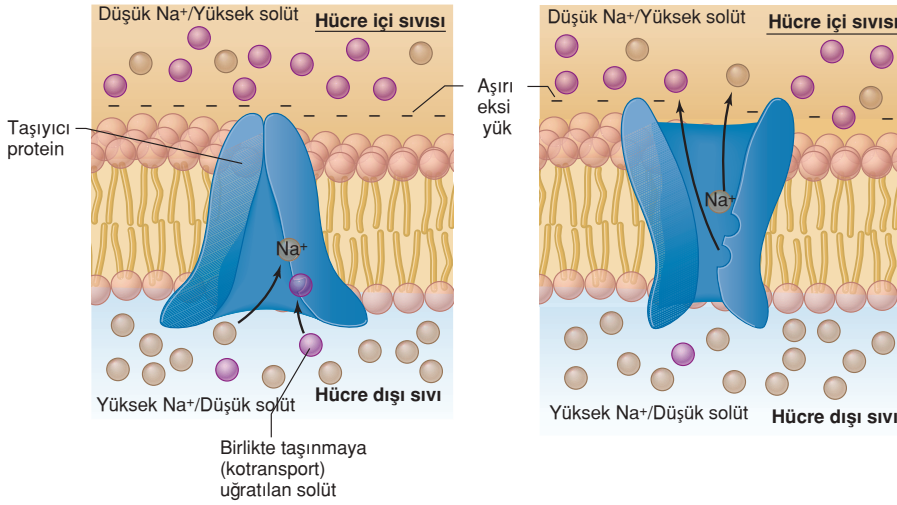
Moleküllerin sızma ile aldıkları mesafe bunların kandan hücreye erişme veya hücre zarını aştıktan sonra hücre içinde hareket etme hızlarını belirleyen önemli bir etmenidir. Tek tek moleküllerin yüksek hızda hareket etmelerine karşın bunların maruz kaldıkları çarpışmaların sayısı düz bir çizgi üzerinde çok uzak mesafelere gitmelerini önler. Sızma süreleri moleküllerin sızdıkları mesafenin *karesi* ile orantılı bir artış gösterir. Örneğin, glüközün, glüköz kaynağından 10 mm ötedeki bir noktada sızma dengesine ulaşması sadece birkaç saniye alırken kaynaktan 10 cm uzakta bir noktada aynı derişime erişmesi 11 yıldan daha uzun bir sürece alacaktır.

Yani, hücresel boyutlardaki mesafelerde sızma dengesine hızla ulaşılabilmesine karşın bu mesafenin birkaç santimetre veya daha uzun olması halinde sızma çok uzun bir sürede gerçekleşir. İnsan gibi iri bir organizmada, oksijen ve besin maddelerinin beden yüzeyinden, yüzeyin sadece birkaç santimetre altında bulunan dokulara sızması yeterli beslenmeyi ortadan kaldıracak kadar yavaştır. Bu gecikme, bir basınç kaynağı (kalp) kullanarak materyellerin oldukça uzak mesafelere hızla hareket etmesini sağlayan bir işlerge sunan dolaşım sistemi tarafından giderilir. Kütesel akım denilen bu olay Bölüm 12'de anlatılmaktadır. Öte yandan sızma, kan, bağırsak sıvısı ve hücre içi sıvıları arasındaki kısa mesafeler içinde hareket etme olanağı sağlamaktadır.

Zarlar Üzerinden Sızma

Şimdiye dek suda çözünen bir maddenin sızmasının genel özelliklerini dikkate aldık. Oysa canlı dokuda hücre içi ve hücre dışı sıvı arasındaki difüzyon hücre zarlarından geçerek oluşur. Örneğin metaboizmanın, artık ürünleri hücre dışına difüze olurken besinler hücre içine difüze olur. Her iki durumda da solütlerin plazma zarından geçmesi gerekir. Zarlarda difüzyonu neler etkiler?

Bir maddenin bir plazma zarı üzerinden sızma hızı, bunun hücre içi derişiminin hücre dışı sıvıdaki derişimi ile sızma dengesine erişme hızının izlenmesi ile ölçülebilir. Konuyu sadeleştirmek amacıyla ve hücre dışı sıvının hacminin çok büyük olması nedeniyle bunun solüt derişiminin o madde hücre içi hacime sızarken temel olarak sabit düzeyde kalacağını var sayalım. (Şekil 4.4). Bütün sızma olaylarında olduğu gibi, malzemenin zar üzerinden olan J net akımı yüksek derişimde bulunduğu bölgeden (bu örnekte hücre dışı sıvı) daha düşük derişimde bulunduğu bölgeye (hücre içi sıvı) doğru olacaktır. Net akımın genliği zarın iki yanındaki derişim farkı ($C_d - C_i$ olup d ve i hücre dışı ve hücre içi derişimleri gösterir), zarın yüzey alanı



Şekil 4.13 İkincil etkin taşıma modeli. Bu örnekte, bir sodyum iyonunun taşıyıcıya bağlanması zarın hücre dışı yüzündeki solüt bağlayıcı noktanın afinitesinde allosterik artış yapmıştır. Na^+ ve solütün bağlanması hücre içi sıvıya bakan bağlanma noktalarını açığa çıkartan mimari bir değişikliğe neden olur. Na^+ kendi elektrokimyasal farklanması boyunca hücre içine sızar ve solüt bağlanma noktasını eski düşük afiniteli haline geri çevirir.

SIRA SİZDE

- Solütlerin ikincil etkin taşıma ile taşınma olayında ATP hidrolize edilmekte midir?

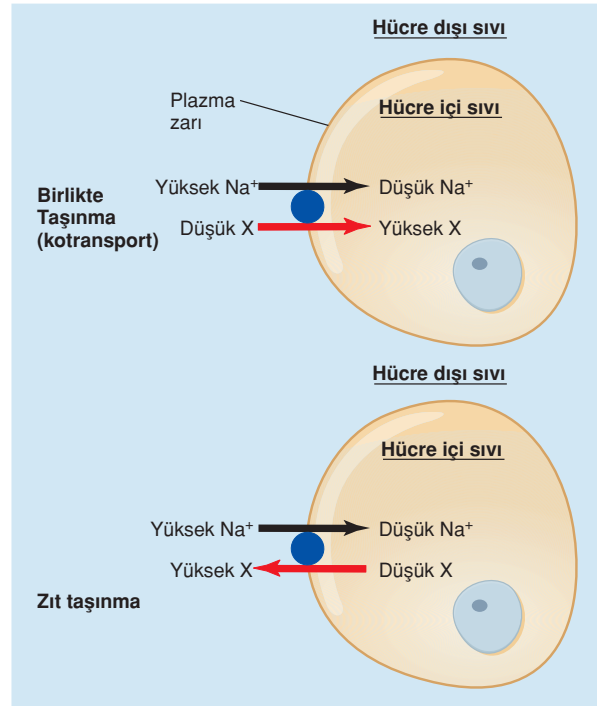
Yanıtı bölüm sonunda bulabilirsiniz.

diğer solütün hücre içindeki yüksek derişim farklanmasına *karşı* yani, yokuş yukarı taşınıyor olması zorunludur. Na^+ 'a ait yüksek afiniteli bağlanma noktaları taşıyıcının hücre dışı yüzeyine yerleşiktir. Na^+ 'un bağlanması taşınacak solütün bağlanma noktasının afinitesini artırır. Taşıyıcı daha sonra bir mimari değişikliğe uğrar ve zarın hücre içi yüzündeki her iki bağlanma noktasının açığa çıkmasına neden olur. Taşıyıcı mimarisini değiştirdiği zaman Na^+ , kendi elektrokimyasal farklanması uyarınca basit sızma ile hücre içi sıvıya yokuş aşağı akar. Aynı anda bu solüt bağlama noktasının afinitesi düşer ve solüt hücre içi sıvıya salınır. Solütün hücreye sodyum iyonunun "sırtına binerek" girdiği düşünülebilir. Taşıyıcı her iki molekülü saldığı zaman protein başlangıçtaki mimarisini tekrar kazanır. Dolayısı ile birincil ve ikincil etkin taşıma arasında en önemli ayırım, ikincil etkin taşımada zar üzerinden bir iyon ve ikinci bir solütün taşınması için elektrokimyasal farklanmada depolanmış enerjinin kullanılıyor olmasıdır. Öte yandan, elektrokimyasal farklanmanın yaratılması ve sürdürülmesi birincil etkin taşıyıcıların etkinliklerine bağlıdır.

Na^+ 'un birincil etkin taşınması ile plazma zarı üzerinde yaratılan Na^+ derişim farklanması, Na^+ 'a bağlı ikincil etkin taşıma pompalarının çalıştırılmasında kullanılabilecek enerjinin dolaylı bir "depolanma" yoludur. Öte yandan ikincil etkin taşıma için gereken enerji eninde sonunda, Na^+ derişim farklanmasını yaratmak için Na^+/K^+ -ATPaz tarafından kullanılan ATP'yi sağlamak üzere metabolizma tarafından türetilir. ATP üretimi inhibe edilirse, Na^+ 'un birincil etkin taşınması duracak ve hücre artık zar üzerinde bir Na^+ derişim farklanmasını sürdürmeyecektir. Bu ise, enerji kaynağı olarak Na^+ farklanmasına

bağımlı olan ikincil etkin taşıma sistemlerinin iflasına yol açacaktır.

Daha önce değinildiği gibi Na^+ 'un ikincil etkin taşıma proteini ile sağlanan net hareketi daima yüksek hücre dışı derişimden, Na^+ derişiminin düşük olduğu hücre içine yöneliktir. Dolayısı ile ikincil etkin taşımada Na^+ 'un hareketi daima *yokuş aşağı* iken aynı taşıyıcı protein üzerinde taşınan solüt düşük derişimde bulunduğu yerden yüksek derişimde bulunduğu yere doğru yani *yokuş yukarı* hareket etmektedir. Etkin şekilde taşınan solütün hareket yönü **birlikte-taşıma** (kotransport) adı verilen hücre içine doğru (Na^+ ile aynı yönde) veya **zıt-taşıma** adı verilen hücre dışına doğru (Na^+ 'un hareketinin zıt yönünde) olabilir (Şekil 4.14). Birlikte-taşıma ve



Şekil 4.14 Na^+ tarafından yönetilen ikincil etkin taşıma sırasında birlikte taşınma ve zıt taşınma. Sodyum iyonları daima derişim farklanmaları *boyunca* hücre içine girerken taşınan solüt farklanmasının *aksi* yönde hareket eder. Birlikte taşınma sırasında hem Na^+ ve hem X solütü aynı yönde hareket ederken zıt taşınmada bunlar birbirlerinin zıttı yönde hareket gösterir.

Potositoz Endositotik veziküllerin bir diğer yazgısı potositoz adı verilen özgün bir almaç-aracılı endositozudur. **Potositoz** diğer tip almaç-aracılı endositozlara benzemekte olup burada da hücre dışı bir ligand tipik olarak bir plazma zarı almına bağlanarak hücre içi bir vezikül oluşmasını başlatır. Öte yandan potositozda ligandlar sanki esas olarak bazı vitaminler gibi düşük molekül ağırlıklı maddelerle sınırlı gibi ise de yukarıda anlatılmış olan lipoprotein karmalarını da kapsayabilirler. Aslında potositozu, klatri-ne-bağlı, almaç-aracılı endositozdan ayıran fark endositotik vezikülün yazgısıdır. Potositozda, kaveoller ("küçük kovuklar") denilen minik veziküller plazma zarından kopup ayrılır ve içeriklerini lizozomlar veya diğer organellerle kaynaşma yerine doğrudan hücre sitozolüne boşaltır. Kaveoller içindeki küçük moleküller sitozol içine kanallar içinde sızabilir veya taşıyıcılar ile taşınabilir. İşlevleri halen yoğun olarak araştırılmakta olan kaveoller, hücre işaretlemesi, transsellüler taşıma ve kolesterol homeostazı gibi çeşitli önemli hücresel işlevlerle ilişkilendirilmiştir.

Her bir endositoz hamlesi hücre yüzeyindeki zardan küçük bir parça koparır. Yoğun bir endositotik etkinlik gösteren hücrelerde plazma zarının %100'den fazlasının bir saat içinde hücre içine alınmasına karşın zarın yüzey alanı sabit kalmaktadır. Bu durumun nedeni, *ekzositoz* ile plazma zarı ile kaynaşan vezikül zarının plazma zarını aynı hızda yerine koymasındır. Endositoz sırasında hücrenin içine giren plazma zarı proteinlerinin bir bölümü endozomların zarları içinde depolanmakta ve uygun bir işaret alındığında, ekzositoz sırasında plazma zarı ile kaynaşmak üzere geri dönebilmektedir.

Ekzositoz

Ekzositozun hücreler için iki işlevi vardır: (1) endositozla yitirilen plazma zarı bölümlerinin yerlerinin doldurulması için bir yol sağlamak ve keza zara yeni zar bileşenleri de eklemek, ve (2) hücre tarafından sentez edilebilen ve zarın geçirimsiz olduğu moleküllerin (protein hormonları gibi) hücre dışına salgılanabilmesi için bir yol oluşturmak.

Hücreler ekzositozla salgılanacak maddeleri veziküller içine nasıl paketlemektedir? Bölüm 3'de, yeni oluşmuş proteinlerin endoplazmik retikulumun lümenine girdiği ve proteinin Golgi aygıtı boyunca işleme tabi tutulduğu anlatılmıştır. Salgılanacak olan proteinler Golgi aygıtından sonra veziküller içinde plazma zarına gitmekte ve buradan ekzositozla hücre dışı sıvıya salınabilmektedir. Bazı hallerde, maddeler veziküllere vezikül zarındaki aracılı taşıyıcılar ile alınır.

Çoğu hücrede maddelerin ekzositozla salgılanması hücredeki sitozolik kalsiyum derişiminde bir artışa yol açan uyarılar tarafından tetiklenir. Bölüm 5 ve 6'da anlatılacağı gibi bu uyarılar plazma zarı ve/veya hücre içi organellerin zarlarındaki kalsiyum kanallarını açar. Sonuçta oluşan sitozolik kalsiyum derişimindeki artış vezikül zarının plazma zarı ile kaynaşması ve vezikül içeriğinin hücre dışı sıvıya salınması için gereken proteinleri etkinleştirir. Salgı vezikülleri içine depolanmış materyel bir uyarıya yanıt olarak hızla salgılanmaya hazır halde olup bu materyelin uyarı geldikten sonra sentez ediliyor olması durumunda görülebilecek gecikme burada söz konusu değildir. Ekzositoz, plazma zarı ile kaynaşan salgı vezikülleri içinde depolanmış nörotransmitterlerin salınması yolu ile nöronların çoğunun birbirleriyle iletişim kurmada kullandıkları işlergedir.

Keza ekzositoz, hormonların birçok tipinin iç salgı hücrelerinden hücre dışı sıvıya salınmasında kullanılan temel bir yoldur.

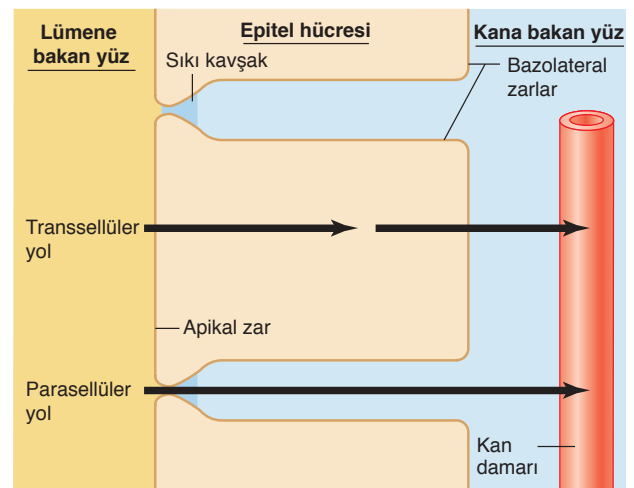
Etkin şekilde ekzositoz gösteren hücreler kompensatuvar (telafi edici, karşılayıcı) endositoz denilen bir olayla zar parçalarını kurtarır. İşlergesi henüz tam olarak bilinmeyen fakat hem klatri-ni hem de klatri-nin aracılık etmediği olayları kapsayabilen bu olay sitoplazmaya, yeni salgı vezikülleri oluşturmada kullanılabileceği zar malzemesi sağlar. Bu olay plazma zarının denetim dışı genişlemesini önlemeye de yardımcı olur.

4.5 Epitelden Taşıma

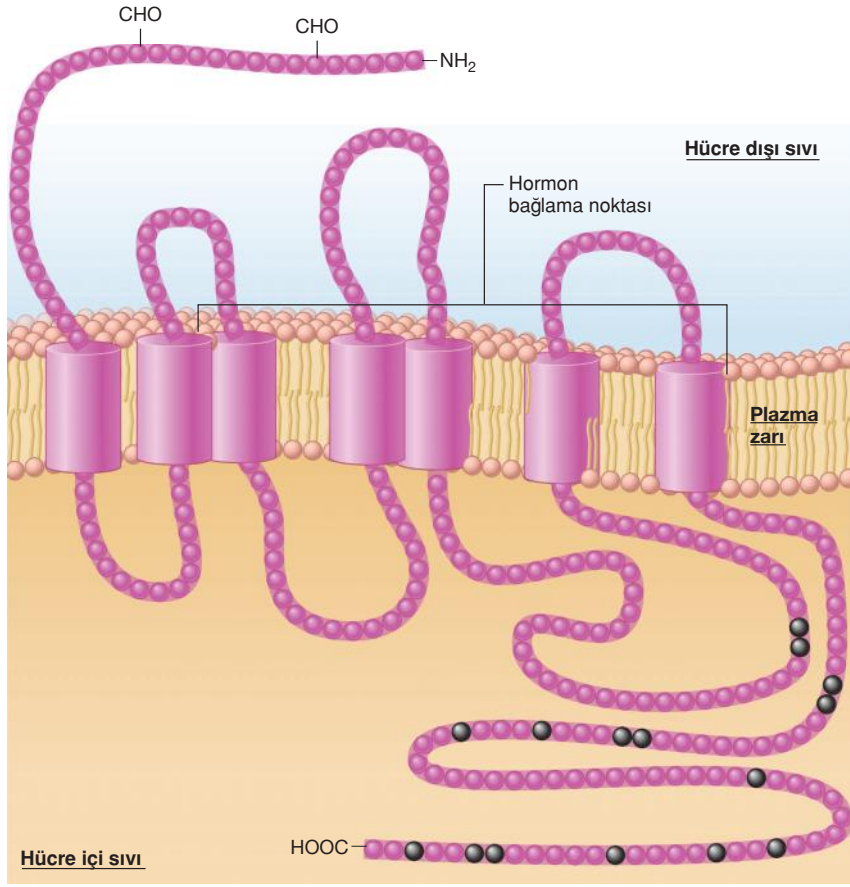
Bölüm 1'de anlatıldığı gibi içi boş yuvarlak organlar veya borular epitel hücreleri ile kaplıdır ve bu yüzeylerden maddelerin emilme veya salgılanmalarını düzenler. Epitel hücresinin bir yüzü genellikle boş veya sıvı dolu odacığa bakar ve bu taraftaki plazma zarına epitelin **apikal zarı** (luminal veya mukozal zar da denir) adı verilir (Şekil 1.2 ve 3.9'a bakınız). Mutad olarak, kan damarlarının yaptığı bir ağa bitişik olan karşı yüzdeki plazma zarına ise **bazolateral zar** denir (serozal zar da denir).

Bir madde bir epitel hücre katmanını iki yolla aşabilmekte olup bunlar (1) epitelin birbirine bitişik hücreleri *arasında* sızmanın görüldüğü **parasellüler yol** ve (2) bir maddenin bir epitel hücresinin içine apikal veya bazolateral zar üzerinden girdiği, sitozol içinde sızdığı ve karşı taraftaki zardan dışarı çıktığı **transsellüler** yoldur. (Şekil 4.22) Parasellüler yoldaki sızma bitişik hücreler arasında sıkı bağlantıların varlığı ile sınırlandırılmıştır zira bu kavşaklar epitel hücrelerinin apikal uçlarının çevresini her tür geçişe karşı kilitlemektedir (Bölüm 3). Küçük iyonlar ve suyun sıkı bağlantılar üzerinden bir miktar sızabilmesine karşın parasellüler sızmanın miktarı, bağlantının mühürlenme sıklığı ve sızma için kullanılacak alanın görece küçük oluşu ile sınırlanmıştır.

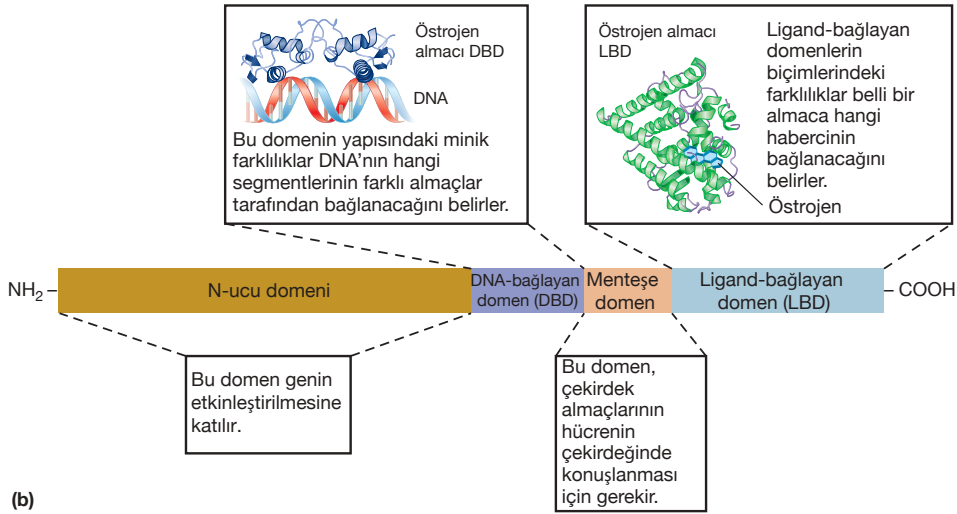
Transsellüler taşıma sırasında moleküllerin epitel hücrelerinin plazma zarları üzerinden geçmesi daha önce zarlar üzerinden hareket başlığı altında anlatılan yollarla (sızma ve aracılı taşıma) sağlanır. Öte yandan, apikal ve bazolateral zarların



Şekil 4.22 Su ve solütlerin epitel üzerinden geçiş için kullanılan iki büyük yolu göstermekte olup su ve solütler bu resimde bir boru veya içi boş odanın lümeninden kana aktarılmaktadır.



(a)



(b)

Şekil 5.20 Kimyasal habercilere ait almaçların iki büyük sınıfı. (a) Tipik bir transmembran almaçın yapısı. Fosfolipid çift-katmanı içine gömülü olan yedi adet amino asit öbeği proteinin alfa sarmalının hidrofob kısımlarını (resimde silindir şeklinde gösterilmiş) temsil etmektedir. Dikkat edeceğimiz husus, hormona ait bağlanma noktasının, hücre dışı sıvıya uzanan birkaç tane segmenti kapsadığıdır. Hücre-dışı segmentlere ait bölümler karbonhidratlara (CHO) bağlanmış olabilir. Siyah renkli küreler şeklinde temsil edilen amino asitler, fosforlanabilen ve bu yolla almaçı düzenleyen hücre içi enzimlerin bulunduğu noktaların bazılarını temsil etmektedir. (b) Tipik bir çekirdek almaçının çatı özelliklerinin şematik çizimi. Bu almaçlara ait segmentlerin gerçek yapıları bilinmekte olup burada insan östrojenine (steroid bir hormon) ait olanı gösterilmiştir. (Dikkat: Farklı işlevlere sahip çekirdek almaç bölümlerine “domen” adı verilmektedir.

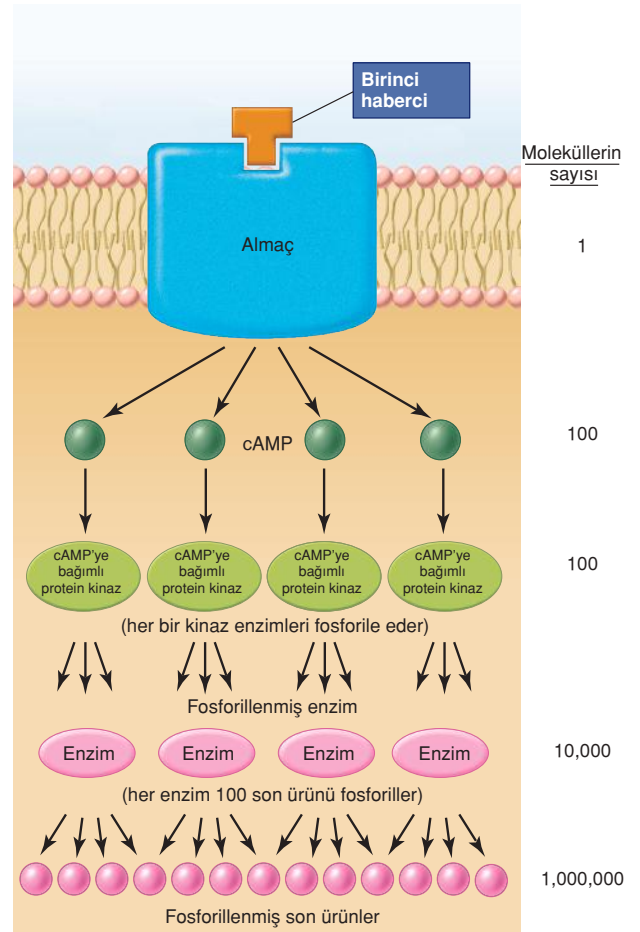
değiştirilebilir. Kahve ve çayın etkin maddeleri olan kafein ve teofilin yaygın olarak tüketilen uyarıcılar olup bunlar, kısmen fosfodiesteraz etkinliğini inhibe edip bu yolla hücreler içindeki cAMP etkilerinin uzamasına neden olarak etki yaparlar. Kalp hücreleri gibi birçok hücrede cAMP derişimindeki bir artış, işlevdeki bir artışı (örneğin kalp hızında bir artışı) tetiklemektedir.

cAMP gerçekte hücre içinde ne yapmaktadır? Bu, **cAMP'ye bağımlı protein kinaz** olarak bilinen ve protein kinaz A da denilen bir enzime bağlanır ve bunu etkinleştirir (bkz. Şekil 5.6). Protein kinazların, kendilerine bir fosfat grubu aktararak diğer proteinleri ve çoğu kez enzimleri etkinleştirdiğini anımsayınız. cAMP'ye bağımlı protein kinazlar tarafından fosforlanan proteinlerin etkinliklerindeki değişiklikler hücrenin vereceği yanıtı (salgı, kasılma, vb.) sağlar. Burada da, bu bölümde anlatılan çok sayıdaki işaret iletim yollarına katılan çeşitli protein kinazların herbirinin kendi özgül substratları bulunduğunu anımsayınız.

Yani adenil siklazın bir G proteini tarafından etkinleştirilmesi esas olarak, proteinleri zincirlemesine sırayla etkin olmayan hal-den etkin hale dönüştüren bir olayları "çoğaltıcı zinciri" (amplifikasyon kaskadı) başlatmaktadır. **Şekil 5.8** böyle bir zincirin yararını göstermektedir. Böylece tek bir enzim molekülü, etkin halde iken sadece tek bir değil, örneğin 100 kadar çok sayıda substrat molekülünü dönüştürme becerisine sahiptir. Dolayısı ile, tek bir etkin adenil siklaz molekülü 100 cAMP molekülünün ((ve böylece 100 adet etkinleştirilmiş cAMP'ye bağımlı protein kinaz A molekülünün)) üretilmesini katalize edebilir. Verdiğimiz örnekteki her ardışık iki adet enzimle etkinleştiren basamakta bir diğer 100 kat çoğalma görülür. Dolayısı ile tek bir birinci haberci molekülü en sonunda, verdiğimiz örnek için bir milyon ürün molekülü üretebilecektir. Bu ise hormonlar ve diğer habercilerin, son derece düşük hücre dışı derişimlerde nasıl etkili olabildiklerinin açıklanmasına yardım eder. Gerçek bir örnek vermek istersek, bir molekül adrenalin hormonu karaciğerde 10^8 glikoz molekülünün üretilmesi ve salınmasına neden olabilmektedir.

Ek olarak, etkinleştirilmiş cAMP'ye bağımlı protein kinaz hücre çekirdeğine sızabilmekte ve burada, daha sonra bazı genlerin özgül düzenleyici bölgelerine bağlanan bir proteini fosforlayabilmektedir. Bu tür genlere cAMP'yi-yanıtlayabilen genler denir. Dolayısı ile, cAMP'nin etkileri, adrenalin ve glikoz örneğinde olduğu gibi hızlı ve gen etkinliğindeki değişikliklerden bağımsız veya yavaş ve yeni gen ürünlerinin oluşmasına bağımlı olabilir.

cAMP'ye bağımlı protein kinaz gibi tek bir molekülün cAMP ile etkinleştirilmesi cAMP üreten ilk haberci tarafından başlatılan çok çeşitli hücre yanıtları ve biyokimyasal zincirlerin nasıl ortak noktası olabilmektedir? Bu sorunun yanıtı cAMP'ye bağımlı protein kinazın çok büyük sayıda, birbirinden farklı proteini fosforlayabilmesinde yatmaktadır (**Şekil 5.9**). Bu yolla, etkinleştirilmiş cAMP'ye bağımlı protein kinaz, tek bir hücrede çok sayıda etki ve farklı hücrelerde farklı etkiler gösterebilmektedir. Örneğin adrenalin, yağ hücrelerinde, cAMP yolu üzerinden giderek, başat olarak yağ hücrelerinde ifade edilen özgün bir fosforlanmış enzim aracılığı ile yürütülen bir olay sonucu trigliserid yıkımını uyarmaktadır. Aynı adrenalin karaciğerde, cAMP yolunu izleyerek hem glikojenoliz ve hem glikoneojenezi uyarmakta olup bu olaylara, yağ hücrelerinde bulunanlardan farklı türde, fosforlanmış enzimler aracılık eder.



Şekil 5.8 İşaret büyütülmesi (sinyal amplifikasyon) örneği. Bu örnekte, birinci molekülün tek bir molekülü 1 milyon soncul ürün ile sonuçlanır. Diğer ikinci haberci yolları benzer büyütme olaylarına sahiptir. Almaç etkinleşmesi ile cAMP üretimi arasındaki basamaklar sadeleştirme amacıyla gözardı edilmiştir.

SIRA SİZDE

- Bir ilk haberci tarafından almaçın etkinleştirilmesine verilen ilk yanıtı adenil siklaz gibi bir enzimin katılmasının yararları nedir?

Yanıtı bölüm sonunda bulabilirsiniz.

cAMP'ye bağımlı protein kinazın aracılık ettiği fosforlama, bazı enzimleri etkinleştirirken diğerlerini inhibe eder. Örneğin, glikojen sentezindeki hız-kısıtlayıcı basamağı katalize eden enzim, fosforlanma ile inhibe edilir. Bu ise adrenalinin, bu ikinci yanıtı katalize eden enzimi etkinleştirerek glikojen yıkımını uyarırken aynı anda glikojen sentezini nasıl inhibe ettiğini açıklar.

Buraya kadar sözünü etmediğimiz bir gerçek, bazı birinci habercilere ait almaçların, habercileri tarafından etkinleştirildiklerinde adenil siklazı *inhibe* ettikleridir. Bu inhibisyon daha fazla cAMP üretilmesi yerine daha az cAMP üretilmesi ile sonuçlanır. Bu olayın görülme nedeni, bu almaçlara, G_i olarak bilinen (*i* "inhibitör" sözünü simgeler) farklı bir G proteininin eşlik etmesidir. Bu oluşum hücresel yanıtların ince ayarlanması ve

Bazen bir **sinir lifi** de denilen **akson**, hücre gövdesinden çıkan ve gönderilen işaretleri hedef hücelere taşıyan uzun bir uzantıdır. İnsanda aksonların boyu birkaç mikrondan bir metrenin üzerine kadar değişir. Aksonun hücre gövdesinden doğduğu bölge **başlangıç segmenti** (veya **akson tepesi**) olarak adlandırılmıştır. Başlangıç segmenti bir “tetikleyici bölge” olup çoğu nöronda, iletilecek elektriksel işaretler burada üretilir. Bu işaretler daha sonra akson boyunca hücre gövdesinden ötelere gönderilir, bazen dendritler üzerinden gerisin geri döner. Aksonda **kollateraller** denilen dallar bulunabilir. Hem akson, hem bunun kollateralleri uca doğru yaklaşıncı daha fazla dallanmaya uğrar (bkz. Şekil 6.1). Akson ve akson kollaterallerinin dallanma derecesi ne denli büyük ise hücrenin etkilediği eylem evreni o denli büyük olacaktır.

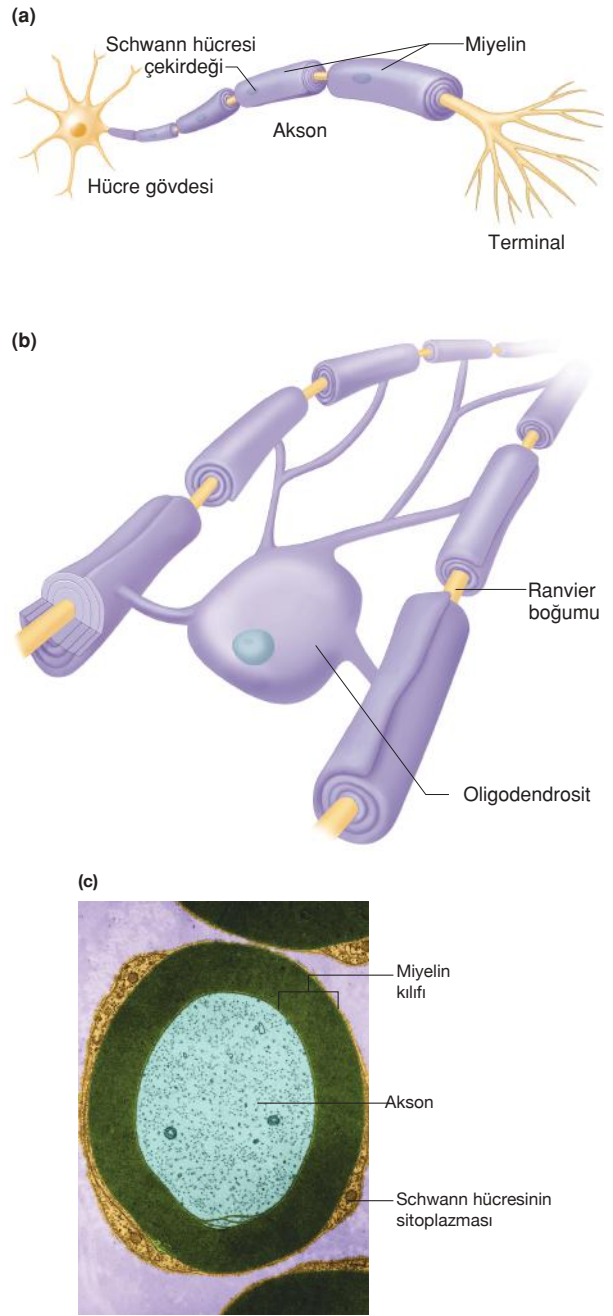
Her dal, aksondan nörotransmitter salınmasından sorumlu bir **akson terminali** ile sonlanır. Bu kimyasal haberciler terminalin karşısında yer alan hücreye erişmek için aradaki hücre dışı boşluğu sızarak aşar. Bir diğer seçenek olarak bazı nöronlar kendilerine ait kimyasal habercileri, akson boyunca yer alan ve **varikozite** adı verilen bir dizi kabartı alanından salmaktadır.

Birçok nöronun aksonu **miyelin** kılıfı ile kaplı olup (Şekil 6.2) bu kılıf genellikle, komşu bir destek hücrelerinden gelen ve aksonun çevresini 20-200 kez sarmalayan ileri derecede değişikliğe uğramış plazma zarı katmanlarından oluşmuştur. Beyin ve omurilikte miyelin oluşturan bu hücreler **oligodendrositler**dir. Her oligodendrosit, sayısı 40’a kadar varan aksonun çevresinde miyelin yapmak için dallanabilir. PSS’de **Schwann hücresi** denilen hücreler, bazı aksonlar üzerinde, düzenli aralıklarla birbirlerinden ayrılmış 1 ila 1,5 mm uzunluktaki segmentleri bireysel miyelin kılıfları ile sarmalamaktadır. Miyelinin birbirine komşu segmentleri arasındaki mesafede aksonun plazma zarı hücre dışı sıvı ile temas eder, buralara **Ranvier düğümleri** (boğumları) adı verilir. Daha sonra göreceğimiz gibi miyelin kılıfı elektriksel işaretlerin akson boyunca iletilmelerini hızlandırmakta ve enerji sakınmaktadır.

Hücre aksonunun yapı ve işlevinin sürdürülmesi için çeşitli organeller ve diğer malzemenin hücre gövdesi ile akson uçları arasında 1 metreye kadar varan bir mesafede hareket etmesi zorunludur. **Aksonal taşıma** adlı bu hareket akson boyunca giden, mikrotübüllerin yaptığı “raylı” bir iskelete ve **kinezinler** ile **dineinler** denilen özel motor protein tiplerine bağlıdır (Şekil 6.3). Bu çift başlı motor proteinlerin bir ucu taşınacak hücre kargosuna bağlanırken diğer ucu, mikrotübüller boyunca “yürümek” için ATP’nin hidrolizinden türetilen enerjiyi kullanır. Kinezin taşıması esas olarak hücre gövdesinden akson terminallerine doğru olup (**anterograd**) besin molekülleri, enzimler, mitokondriler, nörotransmitter dolu veziküller ve diğer organellerin taşınmasında öneme sahiptir. Dinein hareketi zıt yönde (**retrograd**) olup yeniden döngülenen zar veziküllerini, büyüme faktörlerini ve nöronun morfolojisi, biyokimyası ve bağlantı kurabilirliğini etkileyebilen diğer kimyasal işaretleri taşır. Retrograd taşıma, tetanoz toksini ve herpes simpleks, kuduz ve çocuk felci virusları dahil MSS’ni işgal eden bazı zararlı ajanlar tarafından da kullanılan bir yoldur.

6.2 Nöronların İşlevsel Sınıfları

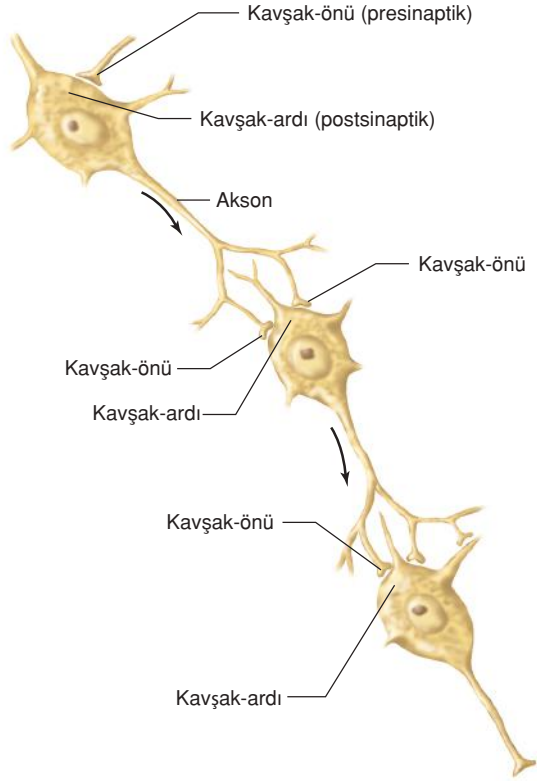
Nöronlar aferent nöronlar, eferent nöronlar ve ara-nöronlar olarak üç işlevsel sınıfa bölünebilir (Şekil 6.4a). **Aferent nöronlar** beden doku ve organlarından gelen bilgiyi MSS’ne doğru iletir. **Eferent nöronlar** bilgiyi, MSS’den kas, bez veya diğer hücre tipleri gibi efektör hücelere doğru götürür. **Ara-nöronlar** MSS’i içindeki nöronları birbirine bağlamak üzere *arada* yer alır. Ka-



Şekil 6.2 (a) Schwann hücreleri tarafından oluşturulan miyelin, ve (b) aksonlar üzerindeki oligodendrositler. (c) Beyindeki miyelinli bir aksondan yapılmış enine kesitin mikrofotografı.

baca bir hesaplama ile MSS’ne giren her aferent nöron başına 10 eferent nöron ve 200.000 ara-nöron bulunmaktadır.

Aferent nöronlar periferik uçlarında (MSS’den en uzak olan sonlanmalar) çevrelerindeki çeşitli fiziksel veya kimyasal değişikliklere nöronda elektriksel işaretler üretmek için yanıt veren **duysal almaçlar** taşır. Yani, nöronların büyük çoğunluğu ara nöronlardır. Almaç bölgesi plazma zarının özelleşmiş bir bölgesi olabileceği gibi nöron sonlanması ile sıkı bir birliktelik gösteren ayrı bir hücre de olabilir (Bölüm 5’den anımsayacağınız gibi almaç deyiminin birbirinden farklı iki anlamı bulunmakta olup



Şekil 6.5 Bir hücre için kavşak-ardı olan bir nöron bir diğer hücre için kavşak-önü olabilir. Oklar nöral iletimin yönünü göstermektedir.

sitler, örneğin glikoz sağlamaları ve amonyağı uzaklaştırmaları ile nöronları metabolik yönden de destekler. Embriyolarda astrositler, MSS nöronlarına son hedef noktalarına göç edişlerinde rehberlik eder ve büyüme faktörleri salgılayarak nöron büyümesini uyarır. Ek olarak, astrositler birçok nöronu andırır niteliğe sahiptir. Örneğin bunlarda iyon kanalları, bazı nörotransmitterlere ait almaçlar ve bunları işleyebilmek için enzimler bulunur ve zayıf elektriksel yanıtlar üretme becerisine sahiptirler. Yani

astrositlerin, diğer bütün rollerine ek olarak beyinde bilgi işaretleşmesinde görev yapıyor olabileceği öne sürülmüştür.

Glia hücrelerinin üçüncü tipi olan **microglia** özelleşmiş, MSS'de bağışıklık işlevlerini yerine getiren makrofaj-benzeri hücrelerdir (Bölüm 18) ve kavşakların yeniden biçimlenmesi ve plastisitesine katkıda da bulunuyor olabilirler. Son olarak, beyin ve omurilikte içi sıvı dolu boşluklar **ependimal hücreler** ile kaplı olup bu hücrelerin beyin-omurilik sıvısının üretim ve akışını düzenlenmeleri daha sonra anlatılacaktır.

PSS'nin glia hücresi olan Schwann hücreleri MSS Glia hücrelerinin çoğu niteliğine sahiptir. Daha önce değinildiği gibi Schwann hücreleri, periferik nöronların aksonlarına ait miyelin kılıflarını oluşturur.

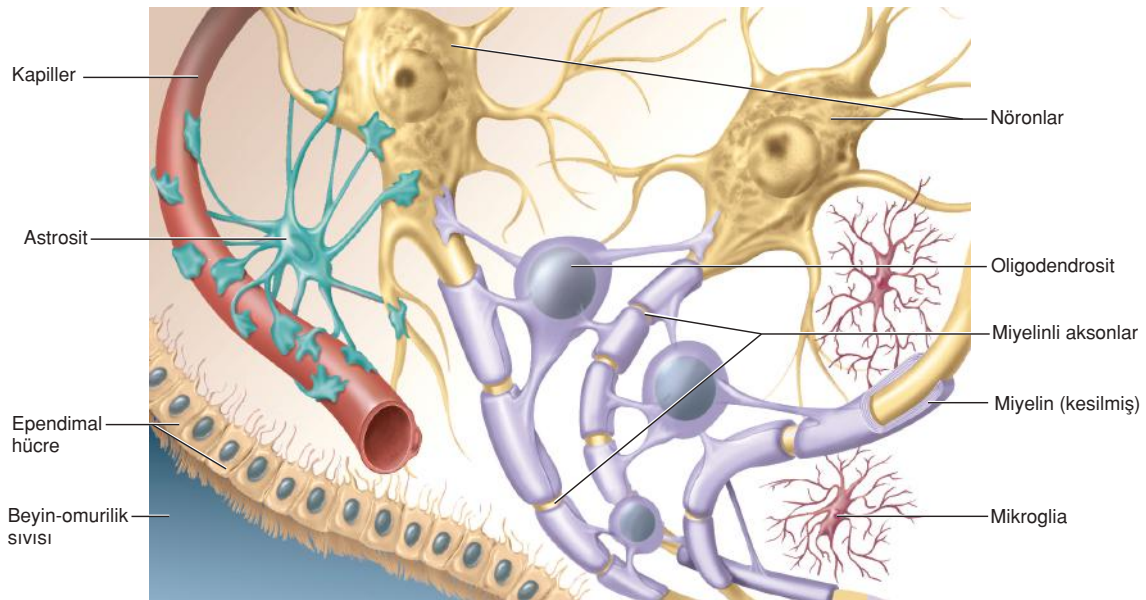
6.4 Nöral Büyüme ve Tazelenme (Rejenerasyon)

Sinir sistemini niteleyen nöronal uzantıların yaptığı karmaşık ağlar bütün insanlarda kayda değer bir benzerlik gösterir ve özgül aksonların özgül hedeflere doğru gelişme göstermesine bağlıdır.

Nöronların Büyüme ve Gelişmesi

Dölyütte (embriyo) sinir sisteminin gelişmesi, sonradan nöronlar veya glia hücrelerine gelişebilecek farklılaşmamış öncül hücrelerin (**kök hücreleri**) bir dizi bölünmeye uğraması ile başlar. Son hücre bölünmesi tamamlandıktan sonra her yavru nöronal hücre farklılaşır, soncul konusuna geçeder ve akson ve dendritlere dönüşecek uzantılar çıkarır. **Büyüme konisi** adlı özelleşmiş bir genişleme uzayacak her aksonun tepesini oluşturur ve uzantının doğru yolu bulması ve soncul hedefine erişmesi olayına katılır.

Akson büyürken rehber olarak, çoğunluğu glia hücreleri olan diğer hücrelerin yüzeylerini kullanır. Aksonun hangi yolu izleyeceği büyük ölçüde, çeşitli tipte moleküller tarafından gösterilen çekici, destekleyici, saptırıcı veya inhibe edici etkilere bağlıdır. Bu moleküllerden hücre yapışma (adezyon) molekülleri gibi bazıları glia ve embriyonik nöronların zarlarına yerleşmiştir. Diğerleri ise, büyüme konisini veya o nöronun uzaktaki



Şekil 6.6 Merkezi sinir sisteminin glia hücreleri.

ları (bunlara Bölüm 4'de topluca *elektrokimyasal farklanma* adı verilmiştir) boyunca sızan iyonların sayısına eşittir. Derişim farklanmaları kararlı bir halde kalır ve plazma zarı iyon geçirgenlikleri değişikliğe uğramazsa dinlenim halindeki zarın üzerindeki elektriksel potansiyel de sabit kalacaktır.

İyon Pompalarının Katkısı

Bu noktaya kadar zar potansiyelinin sanki sadece ve doğrudan, derişim farklanmaları zar pompaları tarafından sürdürülürken iyonların, elektrokimyasal farklanmalarına göre, yaptıkları edil-

gen hareketlere bağlı imiş gibi anlattık. Oysa, Na^+/K^+ -ATPaz pompası sadece bu iyonlara ait derişim farklanmasını sürdürmekle kalmamakta, aynı zamanda zar potansiyelinin kurulmasına da çok daha fazla doğrudan katkıda bulunmaktadır. Na^+/K^+ -ATPaz pompaları aslında içeri aldıkları iki potasyum iyonu karşılığında üç sodyum iyonunu dışarı atmaktadır. Artı iyonların bu eşit olmayan taşınması hücre içini, tek başına iyon sızmasının yapacağından çok daha fazla eksi hale getirecektir. Bir pompa net bir yükü zarın üzerinden hareket ettiriyor ve zar potansiyeline doğrudan katkı yapıyorsa buna **elektrojenik pompa** adı verilir.

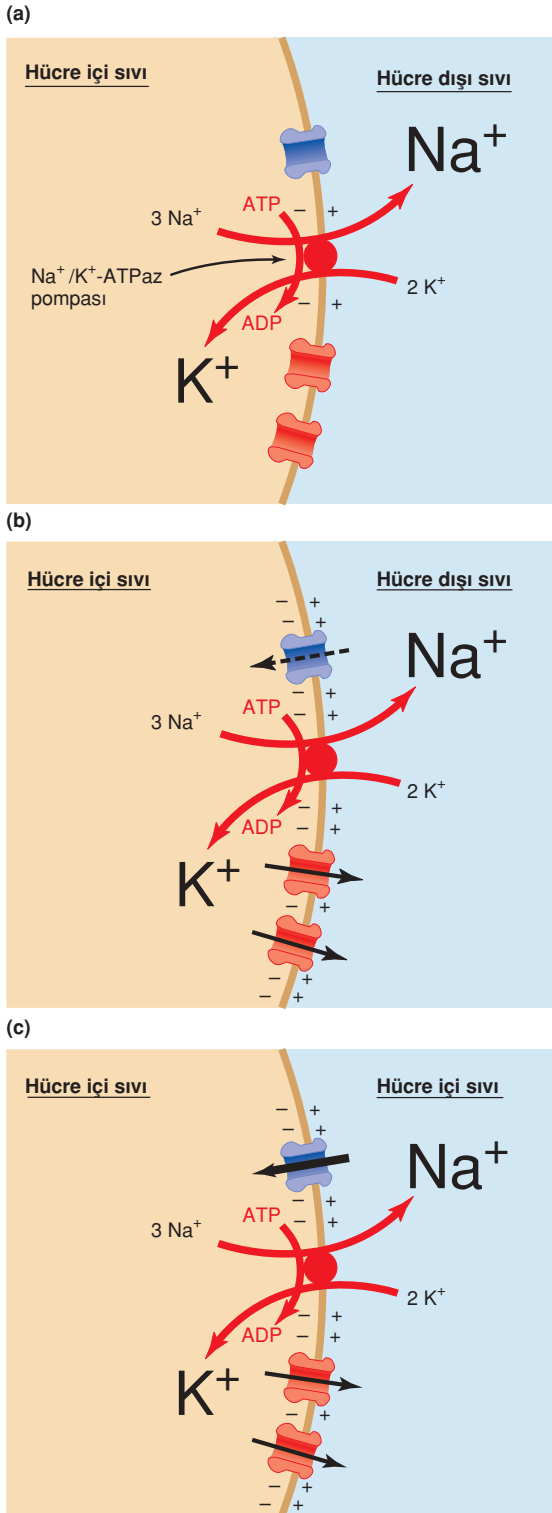
Çoğu hücrede zar potansiyeline olan elektrojenik katkı oldukça azdır. Na^+/K^+ -ATPaz pompasının elektrojenik katkısı küçük olsa bile bu pompa, iyon sızması ve yük ayrılması sonucu görülen derişim farklanmalarını sürdürdügü için zar potansiyeline daima vazgeçilemez *dolaylı* bir katkı yapar.

Dinlenim Zar Potansiyelinin Gelişmesinin Özeti

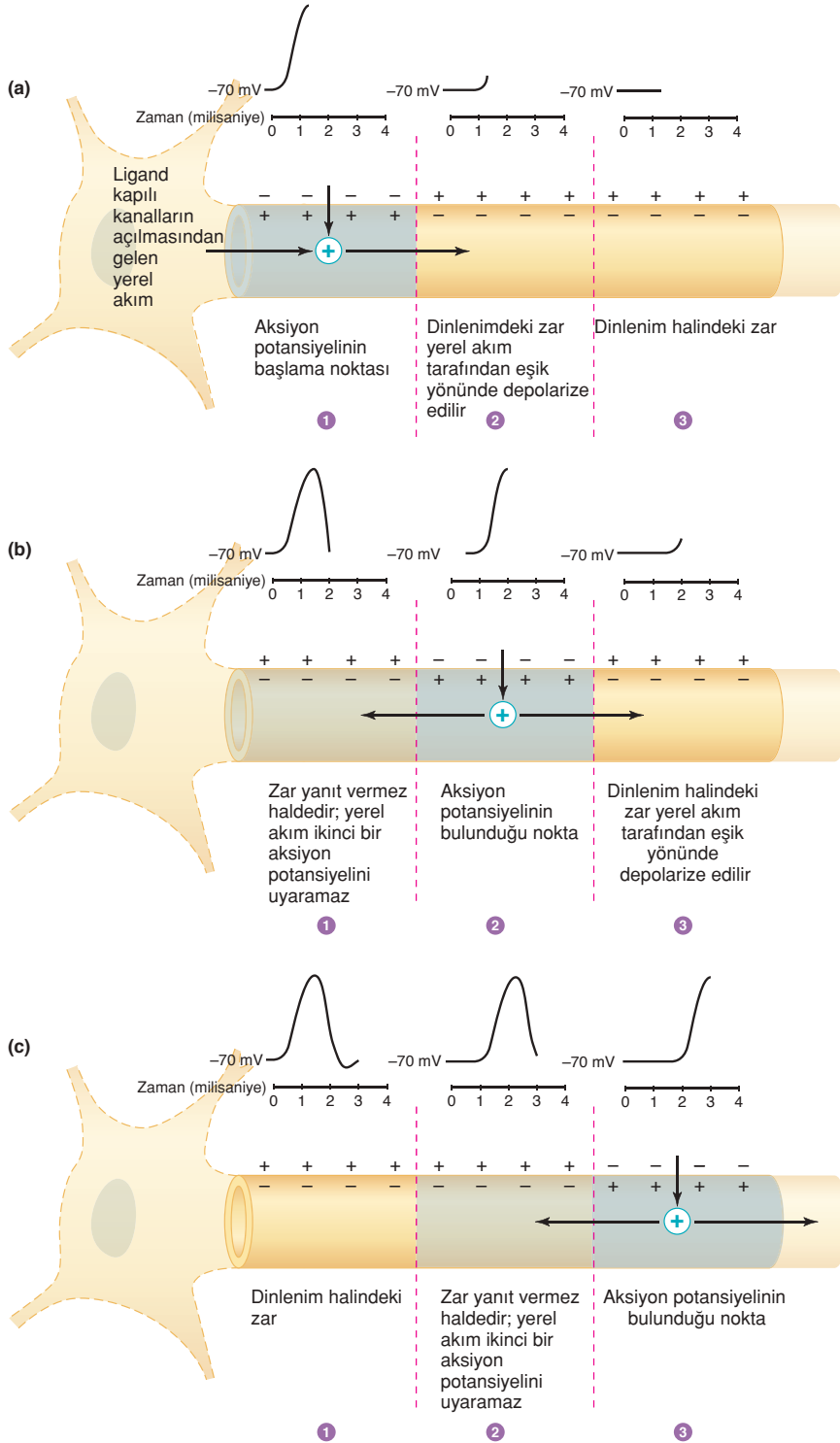
Şekil 6.13 üç kuramsal tabloda, bir dinlenim zar potansiyelinin gelişmesini özetlemektedir. Önce, Na^+/K^+ -ATPaz pompasının etkisi Na^+ ve K^+ için derişim farklanmaları oluşturur (**Şekil 6.13a**). Bu derişim farklanmaları bu iki iyonun sadece kendilerinin sızma gösteren iyon olmaları halinde zar potansiyelini getirecekleri değerleri belirler. Eş zamanlı olarak pompa zara, içeri alınan her iki potasyum iyonuna karşı hücre dışına üç sodyum iyonu pompalamasına bağlı hafif bir elektrojenik etki gösterir. Bir sonraki basamak başlangıçta, hücre içine olan Na^+ akımından daha büyük bir K^+ 'un hücre dışına akımını gösterir (**Şekil 6.13b**). Bunun nedeni dinlenim zarının K^+ 'a, Na^+ 'dan daha büyük bir geçirgenlik göstermesidir. Bu basamak sırasında artı iyonların dışa olan net akımı içe olan net akımdan daha büyük olduğu için önemli bir eksi zar potansiyeli gelişir ve bunun değeri K^+ 'un denge potansiyeline yakındır. Kararlı durumda olan bir dinlenimdeki nöronda iyonların zar üzerinden akımları dinamik denge halindedir (**Şekil 6.13c**). Zar potansiyelinin bu iki iyondan herhangi birisinin denge potansiyeline eşit olmayışı nedeniyle Na^+ hücre içine, K^+ hücre dışına küçük fakat kararlı bir şekilde sızmayı sürdürür. Öte yandan, Na^+/K^+ -ATPaz pompasının zıt yönde akan iyon sızmalarını tam olarak dengeleyecek bir iyon hareketi yaptırmaması nedeniyle derişim farklanmaları zaman içinde sönmeyecektir.

Şimdi klor iyonlarının uyarılabilir hücrelerdeki davranışını ele alabiliriz. Birçok hücrenin plazma zarlarında Cl^- kanalları varsa da klor iyon pompaları bulunmaz. Dolayısı ile bu hücrelerde Cl^- derişimleri sadece, Cl^- 'a ait denge potansiyeli dinlenim zar potansiyeline eşitleninceye kadar kayma gösterir. Bir diğer deyişle, Na^+ ve K^+ tarafından belirlenen eksi zar potansiyeli Cl^- 'u hücre dışına itecek ve hücre içindeki Cl^- derişimi dışarıya göre daha düşük hal alacaktır. Bu derişim farklanması Cl^- 'un tekrar hücre içine sızmasına neden olur ve bu sızıntı, elektriksel potansiyel nedeniyle dışarı atılanı tam olarak birebir karşılar.

Bunun aksine bazı hücrelerde, güçlü bir derişim farklanması yaratmak üzere Cl^- 'u hücre dışına atan, elektrojenik olma-



Şekil 6.13 Şekil 6.13 Dinlenim zar potansiyelinin oluşma basamaklarının özeti. (a) Bir Na^+/K^+ -ATPaz pompası derişim farklanmalarını kurar ve hafif bir eksi potansiyel yaratır. (b) K^+ 'un Na^+ 'a göre daha büyük bir net hareket göstermesi zar potansiyelinin içerisini daha da eksi hale getirir. (c) Kararlı bir dinlenim eksi zar potansiyelinde kanallar üzerinden iyon akımları ve pompa birbirlerini dengeler.



Şekil 6.23 Aksiyon potansiyelinin tek yönlü yayılması. Resmi sadeleştirmek için potansiyeller sadece zarın üst tarafında gösterilirken yerel akımlar sadece zarın iç yüzünde çizilmiş ve repolarize edici akımlara yer verilmemiştir. (a) Hücre gövdesi ve dendritlerdeki ligand kapılı iyon kanallarının açılmasından doğal yerel akım 1.bölgede bir aksiyon potansiyelinin başlamasına neden olmakta ve yerel akım 2.bölgeyi depolarize etmektedir. (b) 2.bölgedeki aksiyon potansiyeli yerel akımlar üretir; 3.bölge eşik doğru depolarize olduğu sırada 1.bölge yanıtsız durumdadır. (c) 3.bölgedeki aksiyon potansiyeli yerel akımlar üretirse de 2.bölge yanıtsız durumdadır.

SIRA SİZDE

- Ulnar sinirinizi dirsek hizasında sert bir zemine çarpmanız bu sinir boyunca seyreden duysal ve motor aksonlarda yollarının ortasına yakın bir noktadan aksiyon potansiyelleri başlatır. Bu aksiyon potansiyelleri hangi yönde ilerleyecektir?

Yanıtı bölüm sonunda bulabilirsiniz.

Bir aksiyon potansiyelinin bir zar üzerinden ilerleme hızı lifin çapı ve lifin miyelinli olup olmadığına bağlıdır. Lifin çapı ne kadar kalınsa aksiyon potansiyeli o denli hızlı yayılır. Bunun nedeni kalın bir lifin yerel bir akıma daha az iç direnç gösterme-

sidir; belli bir süre içinde daha fazla iyon akacak ve zarın bitişik bölgelerini eşik daha hızlı ulaştıracaktır.

Miyelin, yükün hücre içi sıvı ile hücre dışı sıvı bölükleri arasında akımını güçleştiren bir yalıtkandır. Miyelin üzerinde

Kavşak-önü terminal üzerindeki bir kısım almaç aksosonal kavşaklara katılmaz. Bunun yerine bunlar civardaki nöronlar veya glia hücreleri ve hatta bizzat akson terminalinin kendisi tarafından salınan nörotransmitterler veya diğer kimyasal haberciler tarafından etkinleştirilir. Bu son durumda sözü geçen almaçlara **otoalmaçlar** adı verilir (bkz. Şekil 6.33) ve bir nöronun kendi nörotransmitter çıktısını düzenlemede kullanabileceği önemli bir geribildirim işlergesi sağlar. Çoğu durumda, salınan nörotransmitter otoalmaçlar üzerine kendi salınmasını azaltacak yönde etki yapar ve bu yolla bir eksi geribildirim denetimi sağlar.

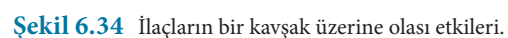
Kavşağın gücünü değiştirmede kullanılacak *kavşak-ardı* işlemler de bulunmaktadır. Örneğin Bölüm 5'de anlatıldığı gibi, nörotransmitter türü için almaçların çok sayıda tip ve alt-tipi bulunmaktadır. Farklı almaç türleri farklı işaret iletim işlemleri ile çalışır ve etki yaptıkları kavşak-ardı işlemler üzerine birbirinden farklı ve hatta bazen birbirinin zıttı etkiler gösterebilir. Belli bir işaret iletim işlemleri çok sayıda nörotransmitter tarafından düzenlenebilir ve bir kanalı etkileyen çeşitli ikinci-haberci sistemleri birbirleriyle karşılıklı etkileşebilir.

Kavşak-ardı almaçlara ve hatta belki kavşak-önü almaçlara da etki yapan bir kotransmitterin (veya çok sayıda kotransmitterin) bir nörotransmitterle birlikte salgılanmaları halinde durumun ne kadar karmaşık hal alacağını bir an düşünün! Açıkça görüleceği gibi, iletimde karşılaşılabacak olası değişkenlik, tek bir kavşak söz konusu olduğu durumlarda bile çok büyük olacak ve bunlar, kavşak gücünün değişen koşullara verdiği yanıtı değiştirebilmesi için kullanabileceği işlergeler sağlayacaktır; bu olay bu bölümün başında anlatılmış olan *plastisite* olayının bir bölümünü oluşturur.

Sinir sistemi üzerine etki yapan terapötik, yasa dışı uyuşturucu ve “kafa bulduran” ilaçların büyük kısmı bu etkilerini kavşak işlemlerini ve dolayısı ile kavşağın gücünü değiştirerek gösterir. Bu ilaçlar nöronda nörotransmitter sentezi, depolanması ve salınmasına katılan normal olayları ve almaç etkinleştirilmesi işlemlerini bozarak veya uyararak etki yapar. **Şekil 6.34**'de belirtilen kavşak işlemleri kavşağın işlevi için önemli olup ilaçların etkisine açık haldedir.

Bir almaca bağlanan ve o almacın normal etkinleşmesi halinde görülene benzer bir yanıt uyandıran ilaçlara **agonist**, almaca bağlanan fakat bunu etkinleştiremeyen ilaçlara ise **antagonist** denildiğini Bölüm 5’den anımsayacaksınız. Antagonistler almacı işgal ederek normal nörotransmitterin kavşakta bağlanmasını önlerler. Özgül agonist ve antagonistler hem kavşak-önü ve hem kavşak-ardı zarlardaki almaçları etkileyebilir.

Kavşak işlevlerini hastalıklar da etkileyebilir. Örneğin, nörolojik bir rahatsızlık olan tetanozun nedeni, bir zehir (**tetanol toksini**) üreten *Clostridium tetani* çömeğidir. Bu zehir kavşak-önu terminaldeki SNARE proteinlerini yıkan bir proteazdır. Böylece veziküllerin zarla kaynaşması önlenir ve nörotransmitter salınması baskılanır. Tetanoz zehiri, normalde iskelet kas etkinliğine yol açan nöronları baskılamada önem taşıyan MSS'deki inhibitör nöronları özgül olarak etkiler. Dolayısı ile tetanoz zehiri



Hipotalamus talamusun altında ve beyinin alt yüzü üzerinde yer almaktadır; tıpkı talamus gibi çok sayıda farklı çekirdekler içerir. Bu çekirdekler ve bu çekirdeklerin yolları nöral ve endokrin eşgüdümün ana komuta merkezini oluşturur. Gerçekten de hipotalamus, iç ortamın homeostatik düzenlenmesi için biricik en önemli denetim merkezidir. Bireyin (örneğin yemek ve içmek) ve türün (üreme) korunması için varlığı zorunlu olan davranışlar hipotalamusun çok sayıda işlevlerinden bir tanesidir. Hipotalamus, hipotalamusun düzenlediği önemli bir endokrin yapı olan hipofiz bezinin hemen üzerinde olup bu bezle sapla bağlanmıştır (Bölüm 11). Daha önce değinildiği gibi hipotalamus ve talamusun bazı bölümleri limbik sistem olarak da kabul edilir.

Epitalamus, melatonin hormonu salarak sirkadiyen ritmin denetlenmesine katılan **epifiz bezini** kapsayan küçük bir doku kütesidir.

Arkabeyin: Beyincik (Serebellum)

Beyincik, beyincik kabuğu (beyin kabuğu ile karıştırmayın) denilen bir dış hücre katmanı ile çok sayıda derinlerde yer alan hücre öbeklerinden oluşmuştur. Beyincik, bizzat istemli hareketleri başlatmamasına karşın hareketlerin eşgüdümü ve postür ile dengenin denetlenmesinde görev alan önemli bir merkezdir. Bu işlevlerini yerine getirmek için beyincik kas ve eklemler, deri, göz, vestibüler aygıt, iç organlar ve beyin hareketin denetlenmesine katılan bölgelerinden bilgi alır. Beyinciğin işlevi hemen tümüyle motor olmasına karşın öğrenmenin bazı biçimlerine de katkı yapıyor olabilir. Beyincik ve arkabeynin diğer bileşenleri olan pons ve medulla oblongata hep birlikte ortabeyin olarak kabul edilir.

Beyin sapı: Ortabeyin, Pons ve Medulla Oblongata

Önbeyin, beyincik ve omurilik arasında sinyal taşıyan bütün sinir lifleri beyin sapından geçer. Beyinsapının koçan bölgesi boyunca seyreden ve akson demetleri ile karışmış gevşek bir düzenleme gösteren nöron hücre gövdelerine **retiküler formasyon** adı verilir ve bu, beyin yaşam için varlığı zorunlu olan bir parçasıdır. MSS'nin her bölgesinden girdiler alır ve bunları tümleştirirken nöral bilginin çok büyük bir bölümünü de işlemeye alır. Retiküler formasyon motor işlevlere, kardiyovasküler ve solunum denetimine ve uyku ile uyanıklığı düzenleyen işlevlere ve dikkati yöneltme olaylarına katılır. Biyojenik amin nörotransmitterlerinin çoğu retiküler formasyondaki hücrelerin aksonlarından salınır ve bu hücrelerin uzantılarını uzak mesafelere erişirmesi nedeniyle bu nörotransmitterler sinir sisteminin her düzeyde etkiler.

Bazı retiküler formasyon nöronları aksonlarını beyinsapının altında ve üstünde yer alan oldukça uzak mesafelere ve beyin ile omuriliğin çoğu bölgesinin ötesine gönderir. Bu dağıtım deseni retiküler formasyonun MSS'nin diğer parçaları üzerinde gösterdiği çok geniş etkinliği ve biyojenik aminlerin çok yaygın etkilerini açıklar. Bilgiyi retiküler formasyondan beyin üst kısımlarına aktaran yollar ayıklık ve uyanıklığı uyarır. Bunlar, beyin bazı alanlarındaki nöronları seçici olarak uyarıp diğerlerini inhibe ederek dikkatin özgül olaylara yöneltilmesini de sağlar. Retiküler formasyondan omuriliğe inen lifler hem eferent ve hem aferent nöronların etkinliğini etkiler. Yukarıda önbeyine, aşağıda omurilik ve beyinciğe giden retiküler yollar arasında kayda değer düzeyde karşılıklı etkileşim vardır. Örneğin, her üç bileşen, kas etkinliğinin denetlenmesinde birlikte işlev görür.

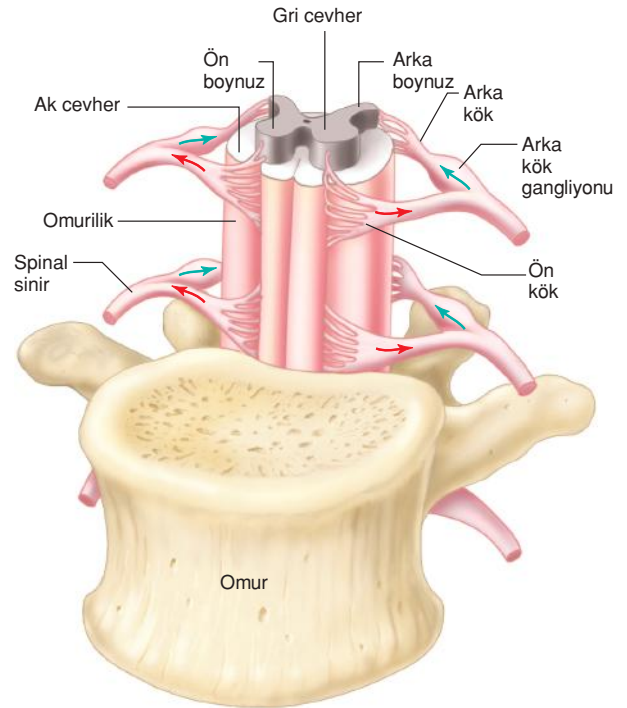
Retiküler formasyon beyinsapının geniş bir bölümünü kapsar ve retiküler formasyon içinde bulunan birçok alan birbirinden farklı işlevlere hizmet eder. Örneğin, bazı retiküler formasyon nöronları bir araya kümelenecek beyinsapı çekirdekleri ve tümleştirme merkezlerini oluşturur. Bunların arasında kardiyovasküler, solunum, yutma ve kusma merkezleri yer almakta olup bunların tümü daha sonraki bölümlerde tartışılacaktır. Retiküler formasyon, göz hareketinin denetiminde ve bedenin uzay içinde refleksif oryantasyonunda önem taşıyan çekirdeklere de sahiptir.

Ek olarak beyinsapında, **kafa sinirlerinin** 12 çiftinin 10 tanesinden gelen bilginin işlenmesine katılan çekirdekler de vardır. Bunlar beyine doğrudan bağlanan periferik sinirler olup kafadaki kas, bez ve duysal almaçları ve keza göğüs ve karın boşluklarındaki birçok organı inerve eder.

6.16 Merkezi Sinir Sistemi: Omurilik

Omurilik kemikten yapılmış omurga sütunu içinde uzanır (**Şekil 6.41**). Aşağı yukarı serçe parmağınız kalınlığında, yumuşak dokudan yapılmış bir silindirik şekildedir. Gri cevherin merkezde yaptığı kelebek şeklindeki (enine kesitte) alan ara-nöronlar, eferent nöronların hücre gövde ve dendritleri, aferent nöronların içeri giren aksonları ve glia hücrelerinden kurulmuştur. Gri cevherin gövdeden arkaya doğru olan uzantısına arka boynuz denirken öne yerleşik kısmına ise ön boynuz adı verilmiştir.

Gri cevher, miyelinli akson gruplarından oluşan ak cevherle sarıdır. Bu lif grupları omurilik boyunca kümeler şeklinde seyretmekte olup bazıları *beyinden* omuriliğe gelen bilginin du-

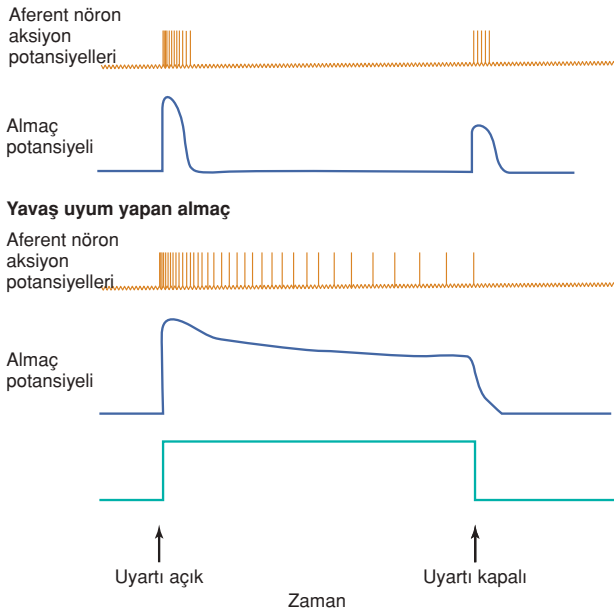


Şekil 6.41 Omuriliğin kesiti, ventral görünüm. Oklar sinirsel etkinliğin iletilme yönünü işaret etmektedir.

kisi yoktur. Almaç potansiyelinin genliğini denetleyen etmenler arasında uyarının şiddeti, uyarı şiddetindeki değişimin hızı, ardışık almaç potansiyellerinin zamansal yığılması (bkz. Şekil 6.31) ve **uyum** (adaptasyon) denilen bir olay bulunmaktadır.

Uyum almaç duyarlılığında bir azalma olup aferent bir nörona, uyarının devam ediyor olmasına karşın aksiyon potansiyel sıklığında bir düşmenin görülmesidir. Uyumun derecesi farklı tipte duysal almaçlar arasında çok geniş bir değişkenlik gösterir (Şekil 7.3). **Yavaş uyumlanan almaçlar** sabit bir uyarı sırasında inatçı veya yavaşça azalan bir almaç potansiyeline sahiptir. Aferent nöronlarda başlayan aksiyon potansiyelleri uyarı devam ettikçe görülmeyi sürdürür. Bu almaçlar, postürün kararlı bir şekilde sürdürülmesine katılan eklem ve kas almaçları gibi sürekli izlenmeleri gereken göstergeleri duyumsayan sistemlerde sık görülür. Bunun aksine, **hızlı uyumlanan almaçlar** uyarının başladığı anda bir almaç potansiyeli ile aksiyon potansiyelleri üretir fakat yanıt vermeyi çok hızlı bir şekilde keserler. Uyum sadece tek bir aksiyon potansiyeli üretilecek kadar hızlı olabilir. Bazı hızlı uyum yapan almaçlar sadece uyarının başlama anında aksiyon potansiyelleri başlatırken (buna “açılış yanıtı” denir) diğerleri uyarının başlama anında bir patlama ile yanıt verip daha sonra uyarının kesilmesi sırasında tekrar bir yanıt verir (“açıp-kapama yanıtları”). Hızlı uyum yapan almaçlar hareket eden veya hızla değişen duysal uyarıları izleyen (titreşim duyusunu alan derideki almaçlar gibi) veya devamlı olmasına karşın yakından izlenmesine gerek olmayan duysal uyarıları duyumsayan (iskemleyle ilk oturduğunuz anda basıncı duyumsayan almaçlar gibi) almaçlardır.

Hızla uyum yapan almaç



Şekil 7.3 Uzun erimli, sabit bir uyarıya yavaş ve hızlı uyum sağlayan almaçların verdiği yanıtlar. Hızla uyum sağlayan almaçlar sadece sabit bir uyarıya uyum sağlamadan kısa süre önce yanıt verirken yavaş uyum sağlayan almaçlar inatçı almaç potansiyelleri ve aferent nöronal aksiyon potansiyelleri göstermektedir. Burada gösterilen hızla uyum sağlayan almaç, uyarı bittiği zaman, bütün örneklerde söz konusu olmayan bir “kapanma yanıtı” göstermektedir.

7.2 Birincil Duysal Şifreleme

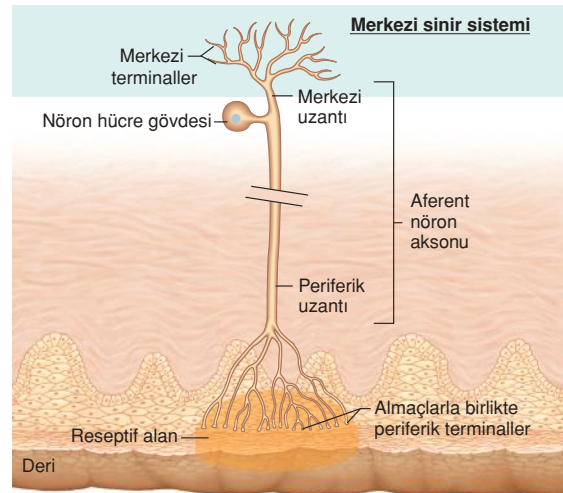
Şifreleme (kodlama) bir uyarı enerjisinin, ilgili duysal bilgiyi merkezi sinir sistemine iletecek bir işaret haline çevrilmesidir. Bir uyarının önemli nitelikleri arasında bunu temsil eden girdinin tipi, şiddeti ve bedende görüldüğü nokta yer alır. Şifreleme periferik sinir sisteminde alıcı nöronlarda başlar.

Tek bir aferent nöron, kendisine ait almaç uçlarının tümüyle birlikte bir **duysal birim** oluşturur. Birkaç durumda aferent nöron tek bir almaca sahip ise de genel olarak aferent bir nöronun periferik ucu çok sayıda ince dallara ayrılmakta ve bu dalların her biri bir almaç ile sonlanmaktadır. Uyarıldığı zaman belli bir aferent nöronun etkinleşmesine yol açan beden alanına o nöronun **alıcı alanı (reseptif alan)** denir (Şekil 7.4). Komşu aferent nöronların reseptif alanları genellikle birbirleriyle örtüştüğünden tek bir noktanın uyarılması birçok duysal birimi etkinleştirir. Yani, tek bir duysal birimin etkinleşmesi hiçbir zaman söz konusu değildir. Daha sonra göreceğimiz gibi, bu örtüşmenin derecesi bedenin farklı kısımlarında değişkenlik gösterir.

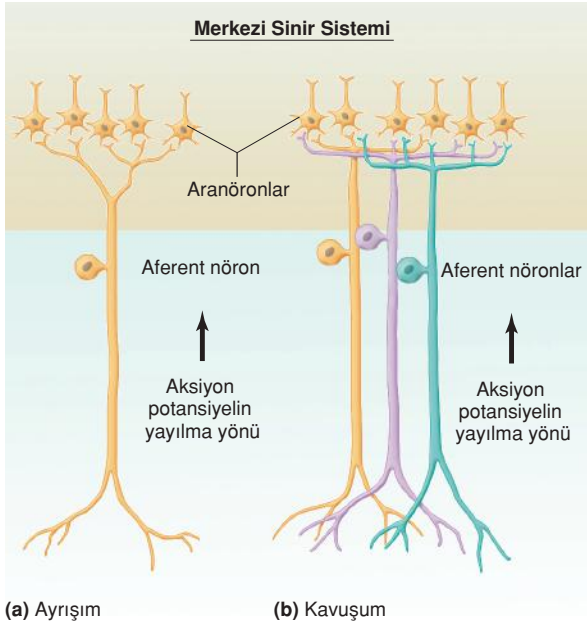
Uyarının Tipi

Uyarının tipi (örneğin, sıcak, soğuk, ses veya basınç) için kullanılan bir diğer terim, uyarının **modalitesidir**. Modaliteler alt-modalitelere bölünebilir. Soğuk ve sıcak, ısının alt-modaliteleri iken tuzlu, tatlı, acı ve ekşi tad duyusunun alt-modaliteleridir. Bir uyarının etkinleştirdiği duysal almaçın tipi, uyarının modalitesinin şifrlenmesinde birincil rolü oynar.

Daha önce değinildiği gibi belli bir almaç tipi bir uyarı modalitesine özellikle duyarlı olup (uygun uyarı) bunun nedeni almaçın plazma zarına yerleşik iyon kanalları ve işaret iletim işlgeleridir. Örneğin görme almaçları, ışıkla biçim değiştiren pigment molekülleri içerir, bu biçim değişikliği daha sonra zarındaki iyon kanallarının etkinliğini değiştirir ve bir almaç potansiyeli üretir. Aksine, derideki almaçlarda ışığa duyarlı pigment molekülleri bulunmaz, dolayısı ile bunlar ışığa yanıt veremez.



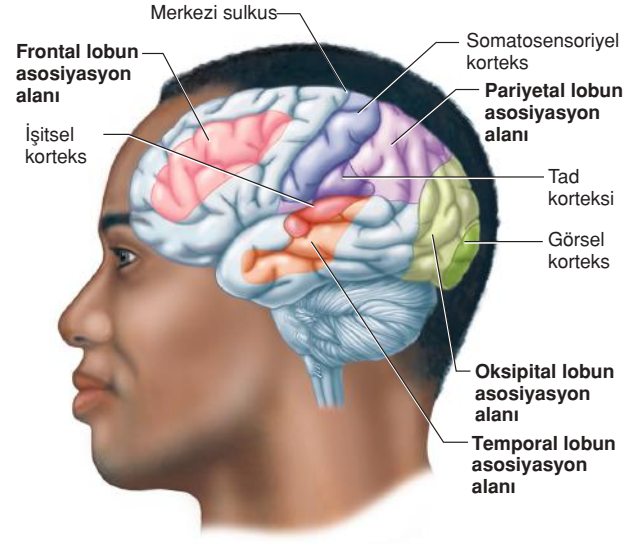
Şekil 7.4 Duysal almaçların yerleşimi, hücre gövdesinden çıkıp periferik ve merkeze erişen uzantılar ve MSS'deki terminalleri kapsayan bir duyu birimi. Bu nörona ait reseptif alan da gösterilmiştir. Aferent nöron hücre gövdeleri kafadan gelen duysal girdiler için kafa siniri ganglionlarında, bedenden gelen duysal girdiler için omuriliğin arka kök ganglionlarında yer almıştır.



Şekil 7.12 (a) Bir aferent nöronun birçok ara-nörona ayrışması. (b) Birçok aferent nöronun gelen girdinin tek bir ara-nöron üzerinde kavuşması.

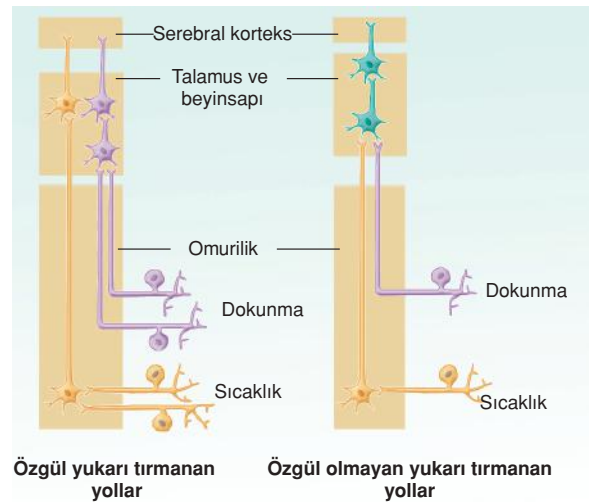
gilerini birbirlerinden ayırt etme olanağı sağlar. Omurilik ve beyinde tek tip uyarılar hakkında bilgi taşıyan yukarı tırmanan yollara **özümlü yukarı tırmanan yollar** adı verilir. Özümlü yukarı tırmanan yollar beyinsapı ve talamustan geçer ve bu yoldaki son nöronlar buradan beyin kabuğundaki özümlü duysal alanlara gider (Şekil 7.13). (Koku yolları talamusa gitmez, bunun yerine bazı dallarını doğrudan koku korteksine gönderirken diğerlerini limbik sisteme yollar). Özümlü yolların büyük bölümü merkezi sinir sisteminde çaprazlaşarak kendi duysal almaçlarının bulunduğu yanın karşı tarafına gider. Yani bedenin sağ tarafındaki almaçlardan gelen bilgi sol yarım küreye giderken sol yarısından gelen bilgi sağ yarım küreye gider.

Somatik almaçlardan gelen bilgiyi aktaran özümlü yukarı tırmanan yollar somatosensoriyel kortekse yansır. **Somatik almaçlar** deri, iskelet kası, kemik, kirış ve eklemlerden gelen bilgiyi taşıyan almaçlardır. **Somatosensoriyel korteks** beyinin parietal lobu içinde, parietal ve frontal lobları birbirinden ayıran merkezi sulkusun hemen arkasında uzanan dar bir korteks şeritidir (bkz.Şekil 7.13). Gözlerden gelen özümlü yukarı tırmanan yollar oksipital lobda yer alan farklı bir primer kortikal alıcı alan olan **görme korteksine** bağlanır. Kulaktan gelen özümlü yukarı tırmanan yollar, temporal lobda bulunan **işitme korteksine** gider. Tad goncalarından kalkan özümlü yukarı tırmanan yollar, yüzden gelen bilginin işlendiği somatosensoriyel kortekse bitişik **tad korteksine** geçer. Koku almaya hizmet eden yollar limbik sistem ve frontal ile temporal lobların alt yüzüne yerleşik **koku korteksine** yansır. Son olarak, aferent bilginin işlenmesi primer kortikal alıcı alanlarda son bulmamakta, bunun yerine bu alanlardan kalkıp, karmaşık tümleştirmelerin yapılacağı asosiyasyon alanlarına doğru yollarına devam etmektedir.

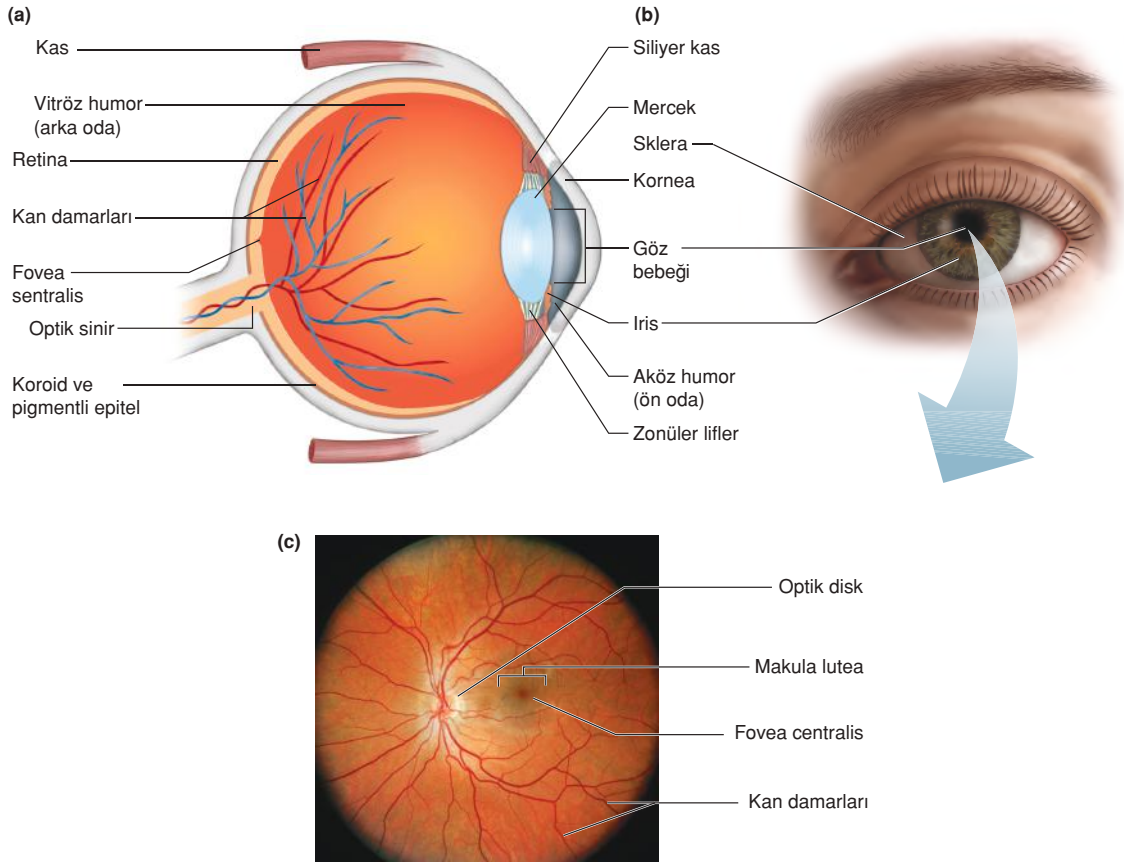


Şekil 7.13 Korteksin birincil duysal alanları ve asosiyasyon alanları. Olfaktör korteks frontal lobların alt yüzünde orta-hatta doğru yerleşmiştir (resimde görülmüyor). Asosiyasyon alanları duyu yollarının bir bölümü değildir ama aşağıda anlatıldığı şekilde konu ile ilişkilidir.

Özümlü yukarı tırmanan yolların aksine **özümlü olmayan yukarı tırmanan yollardaki** nöronlar çeşitli farklı tiplerde duysal birimler tarafından etkinleştirilir ve dolayısı ile genel bilgilere ait işaretler taşır (Şekil 7.14). Bir diğer değişle, bunlar ne olduğu veya nerede olduğunun özeline girmeden **birşeyler** olduğu bilgisi verir. Özümlü olmayan yukarı tırmanan yolda yer alan belli bir yukarı tırmanıcı nöron örneğin, her biri deriye sürekli uygulanan basınç, ısı ve soğutma gibi ayrı ayrı uyarılar tarafından etkinleştirilen birçok aferent nöronun gelen girdilere yanıt verebilir. Bu tür yol nöronlarına **polimodal nöronlar** denir. Özümlü olmayan yukarı tırmanan yollar ve keza özümlü yukarı tırmanan yollardan



Şekil 7.14 İki özümlü yukarı tırmanan duysal yol ile bir tane özümlü olmayan yukarı tırmanan duysal yol.



Şekil 7.23 İnsan gözü. (a) İç yapıları gösteren kesitin yandan görünüşü, (b) önden görünüş, ve (c) oftalmoskopla gözbebeğinden içeri bakıldığında retinanın yüzeyi. Kan damarları retinanın yüzeyinde gözün arkası boyunca seyretmektedir.

yapmak üzere özelleşmiştir. İrisin çember ve ışın şeklindeki düz kas lifleri, ışığın göze girmesine izin veren öndeki delik olan **göz-bebeğinin** (papilla) çapını belirler. Siliyer kasın etkinliği ve bu etkinlik sonucunda zonüler lifler üzerinde görülen gerim irisın hemen arkasında yer alan kristal haldeki **merceğin** şeklini ve bunun sonucunda kırma gücünü belirler.

Gözün üçüncü ana katmanı olan **retina** embriyonik yaşamda, gelişmekte olan beyinin bir uzantısı olarak biçimlenmiştir. Gözün, **fotoalmaçlar** denilen duysal hücreler dahil çeşitli tipte nöronlar içeren iç-arka yüzünü yapar. Retinanın özellikleri, elde tutulan ve gözün arkasındaki imgeyi büyütme ve aydınlatmak için bir ışık kaynağı ile mercekler kullanan **oftalmoskop** adlı bir araçla gözbebeğinden içeri bakılarak incelenebilir (bkz. Şekil 7.23c). Bu özellikler arasında şunlar bulunur:

1. **sarı leke** (makula lutea) (Latince “sarı benek” anlamına gelmekte olup çoğu kez sadece makula olarak ifade edilir); retinanın merkezi yakınında yer alan küçük bir bölge olup görece kan damarlarından yoksundur;
2. **fovea sentralis**: merkezde, makula içinde yer alan sığ bir çuküntü olup yüksek yoğunlukta koni, görece az sayıda, ışığı karartan retinal nöronlar taşıyan bu bölge en yüksek görme keskinliği sağlayacak şekilde özelleşmiştir;
3. **optik disk**: retinanın nazal tarafına yakın, çevresinden ayrı, çember şeklinde bir bölge olup fotoalmaçlardan gelen bilgileri taşıyan nöronlar bu noktada gözü **göz siniri** (optik sinir) halinde terk eder; ve

4. kan damarları: bunlar optik diskten göze girer ve retinanın iç yüzü üzerinde yoğun bir dallanma gösterir.

Göz, destek sağlayan, sıvı dolu iki bölüğe ayrılır. İris ile kornea arasında yer alan gözün ön odası **aköz humor** denilen berak bir sıvı ile doludur. Mercek ile retina arasında bulunan arka oda, **vitroz humor** denilen ağdalı, pelteye benzer bir madde ile doldurulmuştur.

Görmenin Optiği

Bir ışık ışını, dalganın gittiği yöne doğru çizilen düz bir çizgi ile temsil edilebilir. Işık ışınları görünür bir nesnenin her noktasından başlayarak her doğrultuda ayrışım gösterir. Bir ışık dalgası havadan cam veya su gibi daha yoğun bir ortama girdiği zaman dalganın yönü ortamın yoğunluğuna ve ışının yüzeye hangi açı ile vurduğuna bağlı olarak değişikliğe uğrayıp sapar (**Şekil 7.24a**). Işık dalgasının **kırılma** denilen bu sapması bir nesnenin gerçek imgesini retina üzerine düşürebilmek için odaklama yapmada kullandığımız işlergedir. Bir nesnenin üzerindeki bir noktadan ayrışma uğrayan ışık ışınları havadan gözün kornea ve merceğinin eğri yüzeylerine geçtiği zaman bunlar içe doğru kırılarak retina üzerindeki bir noktada tekrar kavuşuma uğrarlar (**Şekil 7.24b**). Kornea ışık dalgalarının odaklanmasında nicel olarak mercekten çok daha büyük bir rol oynar. Bunun nedeni dalgaların havadan, çok daha yoğun bir ortam olan korneaya geçerken, yoğunluk yönünden birbirine benzer olan gözün sıvı mesafelerinden merceğe geçmesine oranla çok daha fazla kırıl-

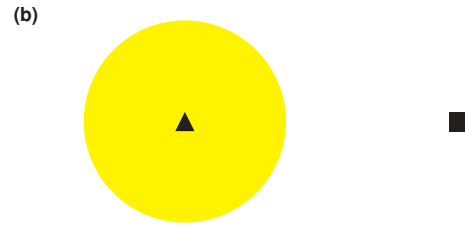
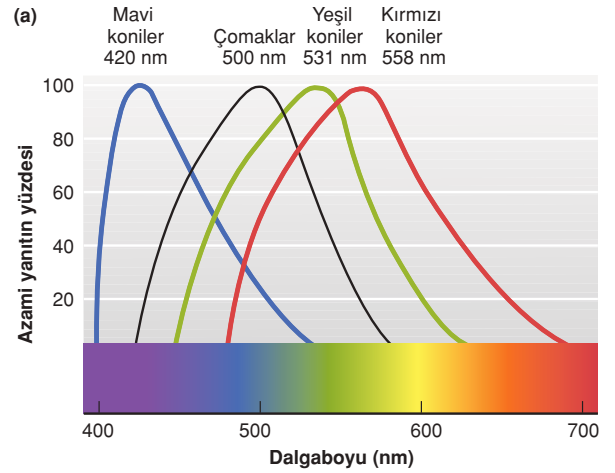
de eş zamanlı olarak işlenir. Görme yollarındaki hücreler çizgi, kontrast, hareket ve renk hakkındaki bilgileri işleyecek şekilde örgütlenmiştir. Öte yandan bunlar beyinde bir resim oluşturmaz, sadece bizim görsel bir imge olarak algıladığımız elektriksel etkinliğin uzamsal ve zamansal bir nakışı üretilir.

Görme yolundaki bazı nöronların beyinin görme korteksi dışında kalan bölgelerine de uzandığına daha önce değinmiştik. Örneğin, **melanopsin** denilen opsin benzeri bir pigment içeren yeni bir gangliyon hücre sınıfı keşfedilmiş olup bunlar görsel bilgiyi optik kiazmanın hemen üzerinde uzanan ve “biyolojik saatın” bir bölümü olarak işlev gören **suprakiazmatik çekirdeğe** taşınmaktadır. Görüldüğü kadarıyla, bu gangliyon hücrelerinden gelen ve ışık şiddetinde görülen günlük döngülenme hakkında bilgi sağlayan bu bilgi, bu nöronal saatin 24 saatlik günlük sirkadiyen ritmin çalıştırılmasında kullanılmaktadır (bkz. Şekil 1.10). Diğer görsel bilgiler beyinsapı ve beyinciğe gönderilmekte ve buralarda göz ve baş hareketlerinin eşgüdümü, bakışın sabitlenmesi ve gözbebeği çapının değiştirilmesi için kullanılır.

Renk Görme

Algıladığımız renkler, görme alanımızdaki nesnelerde bulunan pigmentlerin yansıttığı, emdiği veya geçirdiği ışığın dalgalı boyaları ile ilgilidir. Örneğin, kısa (mavi) dalga boylarını emerken aynı anda uzun (kırmızı) dalga boylarını yansıtan bir nesne kırmızı renkte görülür. Bütün dalgalı boyalarının karışımı olan ışık beyaz olarak algılanırken ışınların tümünün yokluğu siyah olarak algılanır.

Renk görme, koni fotoalmaç hücrelerindeki fotopigmentlerin etkinleşmesi ile başlar. İnsan retinasında bir tanesi uzun dalga boylarına (“L” veya “kırmızı” koniler), bir tanesi orta dalga boylarına (“M” veya “yeşil” koniler) ve bir tanesi de kısa dalga boylarına (“S” veya “mavi” koniler) en iyi yanıt veren üç tür koni bulunur. Her bir tip koni, bir dalga boyu aralığı içinde uyarılır. En büyük yanıt bu sınırların ortasına yakın bir noktada görülür. Işığın belli bir dalga boyu için üç koni tipi farklı derecelerde uyarılır (Şekil 7.32). Örneğin, 531 nm dalga boyunda bir ışığa yanıt verilirken yeşil koniler azami yanıt, kırmızı koniler daha az yanıt verir, mavi ise hiç yanıt vermez. Bu dalga boyunda yeşilin tonlarına ait algımız bu üç tip koni hücrelerinin bağli çıkıtlarına ve görme sistemindeki üst sıra hücrelerin yaptığı karşılaştırmaya dayanır. Renk görme yolları Şekil 7.31’de anlatılan yolları izler. Gangliyon hücrelerinin bir tipi geniş bir dalga boyu bantına yanıt verir. Bir diğer deyişle bu hücreler konilerin her üç tipinden girdi almakta ve özgül bir renk yerine genel parlaklığı işaret etmektedir. İkinci tip gangliyon hücreleri özgül renkleri şifreler. Bu son hücrelere **zıt (muhalif) renk hücreleri** de denilmekte olup bunun nedeni bu grupta bir koni almaç tipinden uyarıcı bir girdi gelirken bir diğer almaçtan inhibitör girdi gelmesidir. Örneğin Şekil 7.33’deki hücre mavi ışıkla karşılaştığında ateşleme hızını arttırırken mavi yerine sarı ışıkla karşılaşıncaya ateşleme hızı azalmaktadır. Bu hücre beyaz ışıkla uyarıldığında beyaz ışığın hem mavi ve hem sarı dalgalı boyalarını içermesi nedeniyle zayıf bir yanıt vermektedir. Daha karmaşık başka desenler de bulunmaktadır. Bu hücrelerin çıkıtları beyin görme merkezlerinde, halen tam olarak anlaşılamamış çok sayıda işlergelerle kaydedilir. Renkleri ayırt etme becerimiz retina ya çarpan ışığın şiddetine de bağlıdır. Parlak aydınlatma altında konilerin farklı yanıt vermesi iyi bir renk görme sağlar. Öte yandan loş ışık altında sadece ileri derecede duyarlı çomaklar yanıt verebilir. Çomakların konileri etkinleştiren dalga boyları ile örtüşen geniş



Şekil 7.32 Normal insan retinasındaki fotopigmentlerin duyarlılıkları. (a) Optik sinirdeki aksiyon potansiyellerinin frekansı fotopigmentin ışığı absorbe etmesi ile doğrudan orantılıdır. Parlak aydınlatma altında üç tip koni farklı frekans aralıklarında yanıt verir. Loş ışıktaki sadece çomaklar yanıt verir. (b) Koni hücrelerinin yorgunluğu ve ard-hayalin gösterilmesi. Sarı çemberin içindeki üçgene 30 saniye gözünüzü kırpmadan bakın. Daha sonra bakışınızı kareye çevirin ve etrafında bir imge belirinceye kadar bekleyin.

SIRA SİZDE

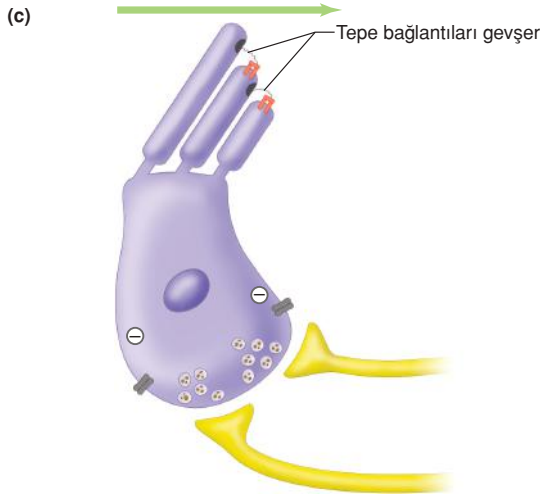
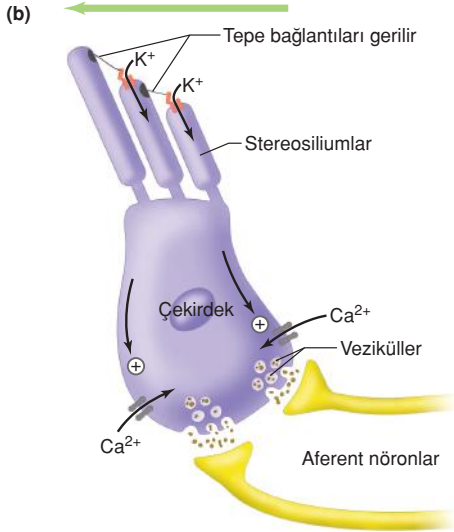
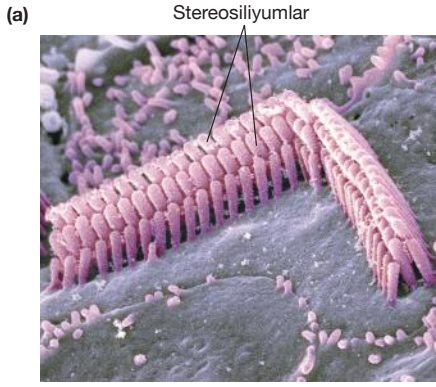
- Kareye baktığınız zaman resmi ne renkte gördünüz? Bu özel rengi algılama nedeni nedir?

Yanıtı bölüm sonunda bulabilirsiniz.

bir dalgalı boyu aralığında etkinleşmesine karşın (bkz.Şekil 7.32) bunların frekansları arasında ayırım yapmalarını sağlayacak bir işlergeleri bulunmamaktadır. Yani parlak gün ışığı altında canlı renkler gösteren nesneler akşam olması ve ışığın sadece çomakların yanıt verebileceği kadar kısılmasıyla grinin tonları halinde algılanır.

Renk Körlüğü

Güneş ışığında görüş gibi yüksek ışık şiddetlerinde insanların çoğu (erkeklerin %92’si ile kadınların %99’dan fazlası) normal renk görmeye sahiptir. Öte yandan, koni pigmentlerindeki mutasyonlar sonucu renk görmede birçok tip kusur görülür. **Renk körlüğü**nün en sık görülen şekli olan kırmızı-yeşil renk körlüğü başat olarak erkeklerde görülür. 12 kişiden 1 tanesinde bulunur. Renk körlüğü kadınlarda çok daha enderdir (200 kadında 1). Kırmızı-yeşil renk körlüğü bulunan erkeklerde ya kırmızı veya yeşil koni pigmentleri ya tamamen ortadan kalkmıştır veya anormal bir şekle sahiptir. Bu nedenle bu renklerin tonları arasında ayırım yapmak çok zorlaşmıştır.



Şekil 7.41 İşitme sisteminin bir tüy hücresinde nörotransmitter salım işlergesi. (a) Tek bir tüy hücresinin tepesindeki dış tüy hücresi stereosiliyumlarının bir demetinin tarayıcı elektron mikrofotografı (yaklaşık büyütme 20.000X) (tektoriyal zar kaldırılmış). (b) Stereosiliyumların bir yöne bükülmesi hücreyi depolarize etmekte ve nörotransmitter salınmasını uyarmaktadır. (c) Aksi yöne bükülme hücreyi repolarize etmekte ve salım durmaktadır.

SIRA SİZDE

- Furosemid, idrar üretimini arttırması (bir diüretiktir) ve bunun da bedendeki sıvı hacmini azaltması nedeniyle yüksek kan basıncının tedavisinde sık kullanılan bir ilaçtır. Bu ilaç K^+ , Na^+ ve Cl^- ’u epitel zarı üzerinden pompalamadan sorumlu bir zar proteinini inhibe ederek etki gösterir. Bu protein kohlea kanalını kuşatan epitel hücrelerinde de mevcuttur. Bu bilgilere dayanarak bu ilacın yan etkilerinden bir tanesinin neden işitme kaybı olduğunu açıklayabilecek bir işlerge öneriniz.

Yanıtı bölüm sonunda bulabilirsiniz.

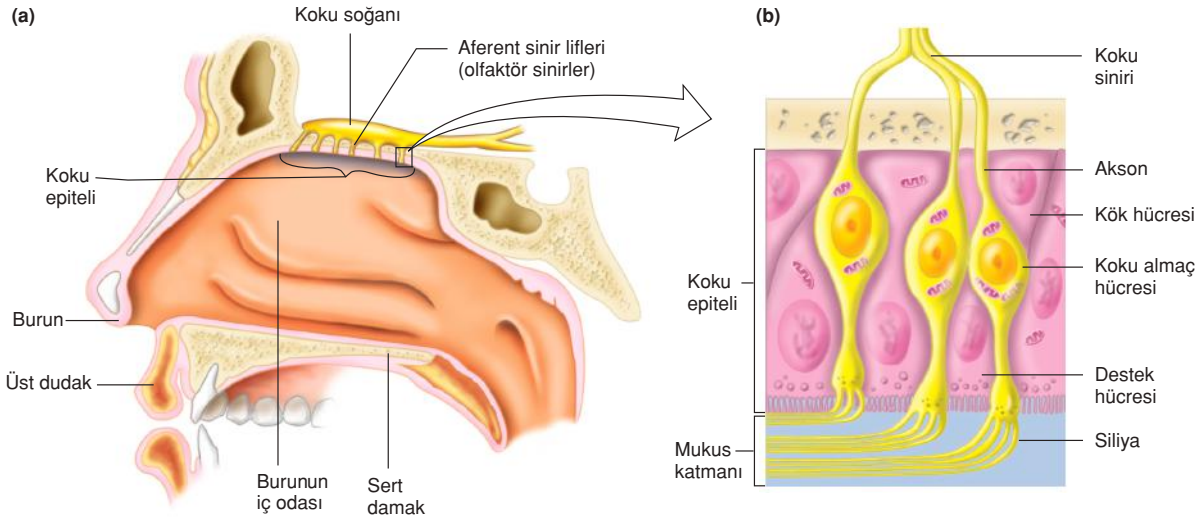
TABLO 7.2 Sık Karşılaşılan Seslerin Desibel Düzeyleri ve Etkileri

Sesin Kaynağı	Desibel Düzeyi	Etkileri
Solunum	10	Zar zor işitilir
Yaprak hışırtısı	20	
Fısıltı	30	Çok sessiz
Buzdolabının mırıltısı	40	
Sakin işyeri konuşmaları	50–60	60 dB altı, rahat işitme düzeyi
Elektrik süpürgesi, saç kurutma aygıtı	70	Hafif yüksek; telefon konuşmasını engeller
Şehir trafiği, çöp kamyonu	80	Rahatsız edici, sürekli maruz kalma işitme harabiyetine neden olabilir
Çim biçme, mutfak robotu	90	85 dB üstü 8 saat maruz kalma işitme harabiyeti yapar
Traktör	100	İşitme kaybını önlemek için korunma yokken 15 dakikadan fazla maruz kalınmaması sağlık verilir
Zincirli testere	110	Düzenli şekilde 1 dakikadan fazla maruz kalma kalıcı işitme kaybı riski taşır
Taş kırma	110–140	Ağrı eşiği 125 dB civarında başlar
Silah patlaması, jet uçağı kalkışı (200 feet mesafeden)	130	Bir kısım kalıcı işitme kaybı olasıdır
Jet uçağı kalkışı (75 feet mesafeden)	150	Kulak zarı yırtılması, kalıcı harabiyet

Ulusal Sağlık Enstitüsü, Ulusal Sağlık ve Diğer İletişim Hastalıkları Enstitüsü’nden uyarlanmıştır. www.nidcd.nih.gov.

7.8 Denge (Vestibüler) Sistemi

Tüy hücreleri iç kulağın **denge aygıtı**nda da bulunmaktadır. Denge aygıtı, bir dizi, birbirlerine seri olarak bağlı, endolenfle dolu zarsı borular olup kohlear kanala da bağlıdır (Şekil 7.42). Tüy hücreleri, biraz önce kohlear tüy hücreleri için tartış-



Şekil 7.48 Olfaktör almaç hücrelerinin yapısını gösteren olfaktör epitelin bir bölümünün (a) konusu ve (b) büyütülmüş görünüşü. Bu hücrelere ek olarak koku epitelinde yeni almaç ve destek hücrelerini veren kök hücreleri bulunur.

Olfaktör sistem kortekse erişmeden önce talamusta kavşak yapmayan tek duyu sistemidir. Koku soğanlarından gelen bilgi doğrudan koku korteksi ve limbik sistemin bazı bölümlerine erişir. Limbik sistem ve buna eşlik eden hipotalamik yapılar duygulanma, yiyecek arama ve cinsel davranışlara katılır; koku sistemi ile olan doğrudan bağlantıları koku duyusunun bu etkinlikler üzerine neden bu denli önemli etkiler gösterdiğini açıklar. Koku korteksinin bazı alanları daha sonra frontal korteksin diğer bölgelerine uzantılar gönderir. Farklı kokular birçok kortikal alanda farklı elektriksel etkinlik nakışları uyandırmakta olup bu da insanların, sadece 400 kadar farklı olfaktör almaç tipine sahip olmalarına karşın en az 10.000 farklı koku arasında ayırım yapabilmesini sağlar. Gerçekten de, elimizdeki yeni kanıtlar insanların, en azından kuramsal olarak bir trilyon veya daha fazla sayıda farklı kokuyu ayırd edebileceğini düşündürmektedir! Kokuları ayırtma dikkat, açlık (aç kişilerde duyarlılık daha fazladır), cinsiyet (erkeklerle göre kadınlar daha keskin bir koku duyarlılığı gösterir), sigara içme (tütün kullanmaya devamlı olarak duyarlılıkta azalma eşlik etmektedir), yaş (kokuları ayırd etme becerisi yaşlanma ile azalmakta olup ihtiyarların büyük bir yüzdesi hiç koku alamazlar) ve koku mukozasının durumuna göre (daha önce değindiğimiz gibi koku duyusu, soğuk algınlığında görüldüğü şekilde mukozada konjesyon (dolgunluk) olduğunda azalır) değişkenlik gösterir. Bazı kişiler koku duyusunun tümünden kaybına (**anosmi**) neden olan kalıtsal kusurlarla doğar. Örneğin, X kromozomu ve keza 8 ve 20.kromozomlar üzerindeki genlerin kusurlu oluşu **Kallmann sendromu** yapabilir. Bu olayda koku soğanları, tıpkı cinsiyet hormonlarının düzenlenmesine katılan beyin bölgeleri gibi oluşmamıştır. ■

Somatik Duyu

- I. Bir veya birkaç uyarı tipine duyarlı olan çeşitli almaçlar deri ve deri altındaki dokulara duyu işlevi sağlar.
- II. Somatik duyu hakkındaki bilgi hem özgül hem özgül olmayan yukarı-tırmanan yollara girer. Özgül yollar beyinin karşı yanına geçecek şekilde çaprazlanır.

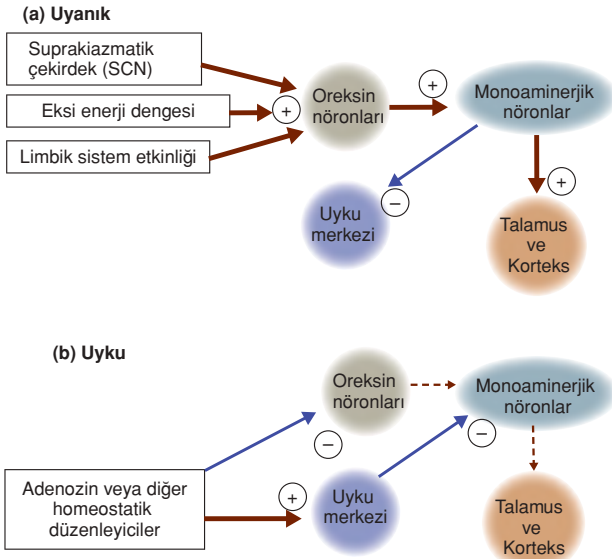
KISIM B ÖZET

III. Somatik duylar arasında temas, basınç, postür ve hareket duyları, sıcaklık ve acı-acı bulunmaktadı.

- a. Derinin hızlı uyumlanan mekanoalmaçları titreşim, dokunma ve hareket gibi duyları sağlarken yavaş uyumlananlar basınç duyusunu verir.
- b. Küçük reseptif alanlara sahip deri almaçları ince uzamsal ayırtma olayına katılırken daha geniş reseptif alanlara sahip almaçlar uzamsal olarak daha az kesin dokunma ve basınç duylarını işaret eder.
- c. Postür ve kinestezi duylarından sorumlu ana almaç tipi kas içi gerilme almaçlarıdır.
- d. Soğuk almaçları ısıdaki düşmeye duyarlıdır; sıcaklık almaçları ısıdaki artışa ait bilgileri işaret eder.
- e. Doku örsentisi ve bağışıklık hücreleri acı duyusuna yol açan özgül almaçları uyaran kimyasal ajanlar salar.
- f. Uyarılma ile sağlanan analjezi, transkütan elektriksel sinir uyarılması (TENS) ve akupunktur acı yollarındaki iletimi bloke ederek acıyı denetim altına alır.

Görme

- I. Işığın rengi dalga boyu veya frekansı tarafından belirlenir.
- II. Retina üzerine düşen ışık kornea ve mercek tarafından odaklanır.
 - a. Merceğin şekli yakın veya uzakta nesneleri görmeye izin verecek, yani bunları retina üzerine odaklayacak şekilde değiştirilebilir (uyum).
 - b. Merceğin yaşlanma ile katılaşması uyumda bozulma yapar. Katarakt mercekten geçen ışığın niceliğini azaltır.
 - c. Mercek ve korneanın kırma gücüne göre gereğinden daha uzun veya daha kısa bir göz küresi, sırasıyla yakını görme (miyop) veya uzağı görme (hipermetrop) türü görüşe neden olur.
- III. Çomak ve konilerin fotopigmentleri bir kromofor (retinal) ve bir protein bileşeninden (opsin) yapılmıştır.
 - a. Çomaklar ve üç koni tipinden herbiri farklı opsine sahiptir. Bu da bu dört almaç tipinden her birinin ışığın dalgaboyu yelpazesindeki farklı bölgelerine duyarlı olmasını sağlar.
 - b. Işık retinale çarptığı zaman şeklini değiştirir, fotoalmaçlarda hiperpolarizasyon ve bunlardan salınan nörotransmitterde



Şekil 8.7 (a) Uyanık ve (b) uykuya geçişlerin düzenlenmesine ait bir model: Kırmızı oklar ve “+” uyarıcı etkileri, mavi oklar ve “-” inhibitör yolları işaret etmektedir. Oreksin nöronları ve uyku merkezi hipotalamustadır. Monoaminerjik nöronlar noradrenalin, serotonin ve histamin salgılar. Sakurai, Takeshi. Nature Reviews, Neuroscience (8): pp. 171–181, March 2007’den uyarlanmıştır.

SIRA SİZDE

- Metinde değinildiği gibi bir enfeksiyon sırasında dolaşımda artış gösteren, ateşin indükte ettiği bir sitokin olan interlökin 1 uykuya halini teşvik etmektedir. Böyle bir işleğin olası uyumcul olumlu yönleri hakkında görüş bildiriniz.

Yanıtı bölüm sonunda bulabilirsiniz.

memiz gereken hallerde uykuya son vermesi yönünden uyumcul olabilir.

Uyku merkezini etkinleştiren etmenler tam olarak anlaşılmamışsa da bir veya daha fazla kimyasal tarafından sağlanan homeostatik düzenlemenin rol aldığı düşünülmektedir. Uykuya duyulan gereksinim tıpkı bedendeki diğer homeostatik istemler gibi davranır. Uzun süre uykusuz kalan kişiler daha sonra, sanki üretmek zorunda kaldığı bazı kimyasalların gerektirdiği zamanı sağlamak üzere uzun “kestirme” şeklinde uyku hecmeleri gösterecektir. Böyle bir olası aday adenozindir (ATP’nin bir metaboliti). Uzun uyanıklık dönemlerinden sonra bunun beyindeki derişimi artar ve bunun oreksinerjik nöronlardaki ateşlemeyi azalttığı gösterilmiştir. Bu olay, adenozin almaçlarını bloke eden kafeinin uyarıcı etkisini kısmen açıklar. Adenozin veya diğer homeostatik düzenleyicilerin üretilmesi, geç saatlere kadar bir sınava hazırlandıktan sonra bir öğlen uykusuna yatmanız gibi normalde uyanık kalacağınız zamanlarda uykuya geçmeyi de kolaylaştırabilir. Bir diğer potansiyel uykuyu-indükte eden kimyasal aday, bağışıklık savunma sisteminde önemli bir role sahip bir hücre içi haberciler ailesi olan sitokinlerin bir üyesi olan interlökin 1’dir (Bölüm 18). Bunun düzeyi normal uyku-uyanıklık döngüsüne koşut şekilde dalgalanır ve uyku halini kolaylaştırdığı da gösterilmiştir.

Koma ve Beyin Ölümü

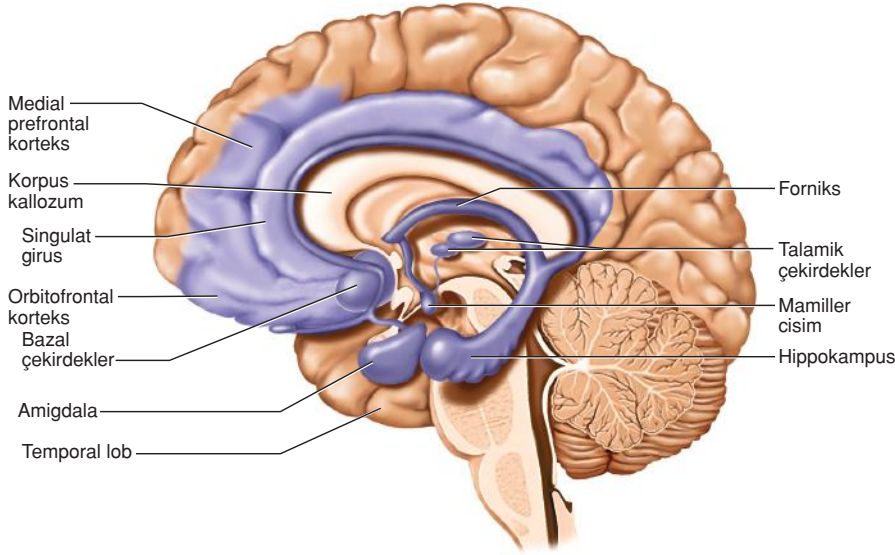
Koma deyimi ile beyindeki yapısal, fizyolojik veya metabolik bozulmaya bağlı mental işlevlerde aşırı azalmanın bulunduğu bir durum betimlenir. Komada olan bir kişi, şiddetli uyarılar uygulansa dahi uyanma becerilerinde inatçı bir kayıp gösterir. Herhangi bir mental işlevin dışarıdan görülür herhangi bir davranışsal ifadesi yoktur mutad olarak gözler kapalıdır ve uyku-uyanıklık döngüsü ortadan kalkmıştır. Komanın nedeni serebral kortekste yaygın harabiyet; beyinsapındaki uyanma işlevlerinin harabolması; beyinsapı ile kortikal alanlar arasındaki bağlantıların kesintiye uğraması; metabolik işlev bozukluğu; beyin enfeksiyonları; veya sakinleştiriciler, uyku ilaçları, uyuşturucular veya etanol gibi bazı ilaçların aşırı dozda alınması olabilir. Koma, beyin harabiyetinin tipi, yeri ve şiddetine bağlı olarak geri dönüşümlü veya dönüşümsüz olabilir. Komadaki bazı hastalarda çekilen yüksek-yoğunluklu EEG çizimleri, bu kişilerin dışarıdan görülen davranış veya yanıtlar göstermeseler dahi belli bir düzeyde bilinç sahibi olabildiklerini düşündürmektedir.

Geri dönüşümsüz komada olan hastalar çoğu kez **inatçı bir bitkisel duruma** girerler ve bu tabloda hasta kendisi veya çevresinde olup bitenlerin farkında olmasa dahi uyku-uyanıklık döngülerini gösterir. İnatçı bitkisel hayatta bulunan kişiler gülümseyebilir, haykırabilir veya çevresinde olup bitenlere sanki tepki verir. Öte yandan, bu hastaların bu davranışları kavrayabildiğini gösterir kesin bir kanıt bulunmamaktadır.

Koma, geri dönüşümsüz olduğu durumlarda dahi ölüme eşdeğer değildir. Bu durumda şu soruya geliriz: Bir kişi ne zaman gerçekten ölmüştür? Bu soru çoğu kez acil tıbbi, yasal ve sosyal sonuçlara yol açar. Örneğin, organ naklinde kullanılmak üzere ölümü izleyen en kısa zamanda çıkartılması gereken organlar için bir vericinin yasal olarak ne zaman ölü kabul edildiğini bilmek önem kazanır.

Günümüzde tıbbi ve yasal kurumlarda ölüm olarak belirlenen gösterge diğer organların canlılığını sürdürüyor olmalarına karşın **beyin ölümünün** gerçekleşmiş olmasıdır. Beyin ölümü, beyinin artık işlev görmediği ve tekrar işlev görme becerisini kazanma olasılığının bulunmadığı bir durumdur.

Bu sorun günümüzde pratiğe intikal etmiştir. Bir kişide (örneğin komada olan bir kişide) beyin ölümünün gerçekleştiğini nasıl bilebiliriz? Farklı hastane ve hekimlerin tanımladığı beyin ölümü arasında bir kısım değişkenliğin bulunmasına karşın **Tablo 8.2**’de sıralanan göstergeler üzerinde genel uzlaşma bulunan standartların bir listesini vermektedir. Burada dikkat edilecek nokta koma nedeninin bilinmesinin zorunlu oluşudur zira, ilaç zehirlenmesi ve diğer bazı koşullara bağlı komanın çoğu kez geri dönüşümlüdür. Keza, bu göstergeler omurilik düzeyi üzerinde işlev gören nöral doku kalmadığına ait kanıtların varlığını özel olarak belirtmekte olup bunun nedeni spinal tepkelere ait parçaların beyin ölümünün ardından saatlerce ve hatta daha uzun süre kalmayı sürdürebilmesidir (spinal tepke örneği için Bölüm 10’a bakınız). Spontan solunumun yokluğuna (apne) ait belirticinin dikkatle değerlendirilmesi zorunludur. Yapay solunum aygıtlarının kapatılması ve arteriyel kan gaz düzeylerinin dikkatle izlenmesi zorunludur (bkz.Şekil 13.21 ve Tablo 13.6). Bu testin geçerli olabilmesi için arteriyel karbon dioksit düzeylerinin kritik bir noktanın üzerine çıkmasına izin verilmesi zorunlu iken daha ileri beyin harabiyeti tehlikesi nedeniyle arteriyel oksijen düzeylerinin çok fazla düşmesine göz yummak salık verilmez. Dolayısı ile apne testleri genellikle 8-10 dakikalık bir süre ile sınırlıdır.



Şekil 8.11 Duygu, güdülenme ve duygu-durum rahatsızlıklarına katılan beyin yapıları. Limbik sistem menekşe renkte gölgelenmiş olup bireysel bazal çekirdekler bu resimde gösterilmemiştir.

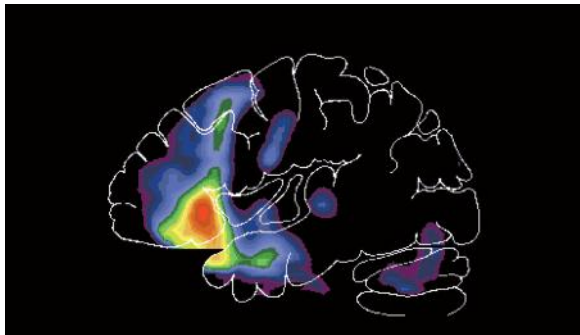
SIRA SİZDE

- Duyguların evrilmesini kolaylaştıran şey ne olabilir?

Yanıtı bölüm sonunda bulabilirsiniz.

merkezidir (Şekil 8.12). Amigdala, korku duygusundan sorumlu olmasına ek olarak, dış uyartılar hakkındaki duygular, karar verme, bellek, dikkat, homeostatik olaylar ve davranış yanıtlarını etkileyebilen yoğun resiprok (karşılıklı) bağlantılar yoluyla beyinin diğer kısımları ile etkileşir. Örneğin amigdala, otonom ve hormonal homeostatik olayların merkezi olan hipotalamusa çıktılar gönderir.

Beyin cerrahisi girişimleri esnasında uyanık tutulan hastalarda limbik alanlar uyarılmıştır. Bu hastalar bazı alanların uyarılması sırasında belli belirsiz korku veya iç sıkıntısı hisset-



Şekil 8.12 Kederli bir düşünce sırasında prefrontal kortekste artan etkinliği gösteren bilgisayarlı görüntüleme (kırmızı ve sarı alanlar). Marcus E. Raichle, M.D., Washington University School of Medicine.

tiklerini bildirmişlerdir. Diğer alanların uyarılması halinde kişiler kesin olarak tanımlamada zorlandıkları hoşgiden duygular algılamaktadırlar. Se-rebral korteks normal işlevini yerini getirirken bu tür iç duyguların, bunlara neden olan özgün deneyimler veya düşüncelerle bağdaştırılmasına izin vermektedir.

8.4 Bilincin Değişik Halleri

Bilincin halleri, kişinin olağan yaşamda deneyimlediği uyanıklık ve uyuşukluktan farklı olabilir. Bunların da dışında, hipnozda, zihini etkileyen ilaç kullanılması ve bazı hastalıklarda ortaya çıkan çok daha alışılmadık duygulara topluca **bilincin değişik halleri** denir. Bu değişik haller psikiyatrik hastalıklar için de karakteristiktir.

Şizofreni (Skizofreni)

Bilincin değişik hallerini indükte eden hastalıklardan biri **şizofreni** olup bu hastalıkta bilgi beyinde uygun şekilde düzenlenmemektedir. Şizofreni belirtileri göz kamaştıracak kadar bir çeşit-

liliğe sahip olup özellikle sesler “ışıtme” şeklinde olan sanrıları (halüsinasyon) ve kendisinin özel bir görev için seçildiği veya diğer insanlar tarafından suçlandığına inanmak gibi kuruntuları (delüzyonlar) kapsar. Bu hastalar toplumdan kendilerini çeker, duygusal olarak yanıtsız bir hal alır ve uygun olmayan duygudurumlar gösterirler. Bu kişilerde, total hareketsizliği (**katatoni**) de içerebilen anormal motor davranış da görülebilir. Belirtiler kişiden kişiye değişir.

Şizofreninin nedeni halen bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar bunun bir gelişme bozukluğu olduğunu telkin etmekte olup beyin oluşumu sırasında nöronlar anormal şekilde göç etmekte veya olgunlaşmaktadır. Anormallik kalıtsal bir yatkınlığa bağlı olabildiğini gibi fetal yaşam veya erken çocukluk çağında görülen viral enfeksiyonlar ve beslenme bozukluğu gibi çok sayıda çevresel etmene bağlı olabilir. Beyin anormallikleri, temel bilişsel olayları düzenleyen çeşitli sinir devreleri ve nörotransmitter sistemlerini kapsar. Şizofreninin geniş çapta kabul görülen bir açıklamasına göre bazı mezokortikal dopamin yolları aşırı etkin halde bulunmaktadır. Bu varsayım, dopamin işaretlenmesini pekiştiren amfetamin benzeri ilaçların belirtileri daha berbat hale getirdiğinin ve şizofreni tedavisinde kullanılan, terapötik yönden en yararlı ilaçların dopamin almaçlarını en azından kısmen bloke edenler olduğunun gözlenmesi ile destek bulunmuştur.

Şizofreni 18 yaş üstü popülasyonun yaklaşık %1'ini vurmakta olup hastalığın tipik başlama yaşı, beyin gelişiminin hemen hemen sona geldiği onlu yaşların sonu veya 20'li yaşların başıdır. Günümüzde, belirtilerin ilaçlarla çoğu kez denetim altına alınabilmesine karşın şizofrenin koruyucu veya iyileştirici bir tedavisi bulunmamaktadır.

bin kasıdır. Kasılması kanı dolaşım sistemi içinde dolaştıran basıncı yaratır. Tıpkı düz kas gibi otonom sinir sistemi, hormonlar ve otokrin veya parakrin işaretlerle düzenlenir; kendiliğinden kasılmaya da uğrayabilir.

Bölüm 1’de anlatılan fizyolojinin genel ilkelerinden birçoğu bu bölümde de kendisini gösterecektir. Bu ilkelerden birisi olan yapının işlevi belirlemesi ve birlikte evrilmesi kas hücrelerinin yerine göre özelleşmesi ve bir bütün halinde kasların kuvvet ve hareket üretebilecek şekilde oluşması ile kendisini gösterir. Bölükler arasında ve hücre zarları üzerinden denetim altında materyel değiş-tokuşu ilkesi ise kasın etkinleşme ve gevşemesinin

düzenlenmesinin altında Ca^{2+} ’un hareketinin yatışı ile örneklenir. Kas hücrelerinin kimyasal enerjiyi kuvvete dönüştürdüğü moleküler işlergeler ve keza kemik-kas kaldıraç sistemlerinin mekaniklerinde de fizik ve kimya yasaları temel önem taşımaktadır. Son olarak, madde ve enerjinin aktarılması ve dengesi kas hücrelerinin pek çok metabolik yollar üzerinden enerjiyi üretme, depolama ve kullanma becerisini gösterir.

Bu bölümde önce iskelet kası, ardından düz ve kalp kasları anlatılacaktır. İskelet ve düz kasın bazı niteliklerini kendisinde birleştiren kalp kası Bölüm 12’de, dolaşım sistemindeki rolüne eşlenik olarak çok daha ayrıntılı anlatılacaktır. ■

KISIM A

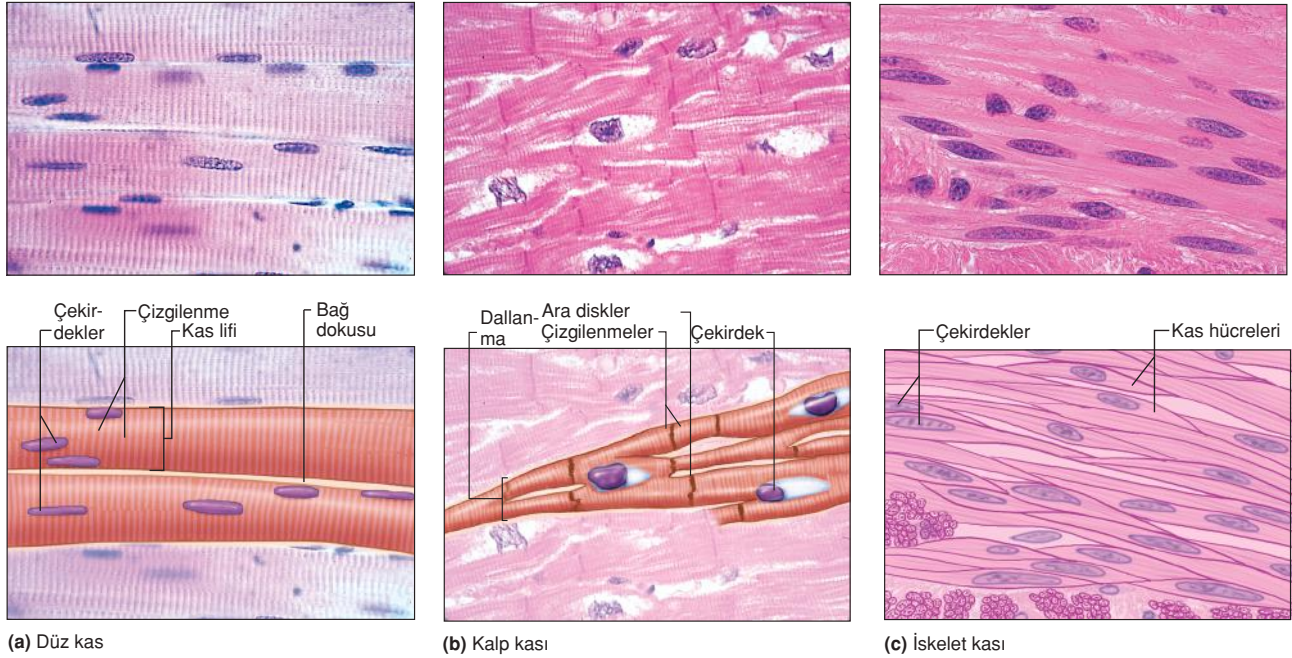
İskelet Kası

9.1 Yapı

İskelet kasına mikroskop altında baktığımız zaman gördüğümüz en çarpıcı nitelik kasın uzun eksenine dik şekilde yerleşmiş, ardışık açık ve koyu renkli şeritlerin yaptığı belirgin bir diziliştir. **Kalp kası** da bu karakteristik çizgi desenini gösterdiği için her iki tip beraberce **çizgili kas** olarak adlandırılır. Üçüncü temel kas tipi olan **düz kas**, adının da işaret ettiği gibi bu çizgili görünüşten yoksundur. **Şekil 9.1** iskelet kas hücrelerinin görünümünü kalp ve düz kas hücreleri ile karşılaştırmaktadır.

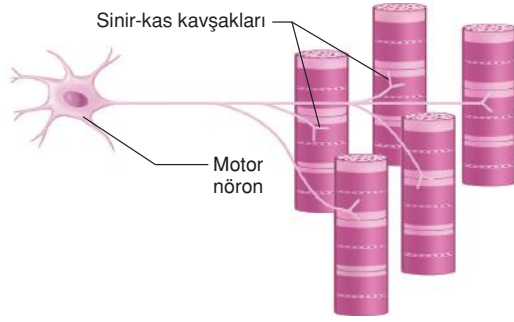
Hücresel Yapı

Uzamış biçimi ve çok sayıda çekirdek içermesine bağlı olarak bir iskelet kas hücreğine bir **kas lifi** de denir. Her kas lifi gelişme sırasında, **miyoblast** adlı bir dizi farklılaşmamış, tek çekirdekli hücrelerin tek bir silindirik, çok çekirdekli hücre yapmak üzere birbirleriyle kaynaşması ile oluşur. İskelet kası farklılaşması doğuma doğru tamamlanır ve bu farklılaşmış liflerin boyu be-beklikten erişkinliğe doğru gidildikçe büyümesini sürdürür. Diğer hücre tipleri ile karşılaştırılacak olursa iskelet kas lifleri

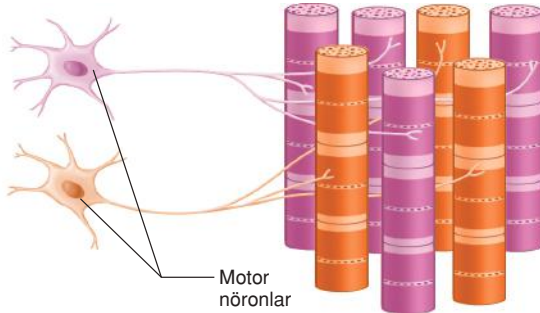


Şekil 9.1 İskelet kasının (a) kalp (b) ve düz kasın (c) ışık mikroskopu (üstteki satır) ve şematik çizim (alttaki satır) halinde karşılaştırılması. Hem iskelet ve hem kalp kası çizgili görünümündedir. Kalp ve düz kas hücrelerinde genellikle tek bir çekirdek bulunurken iskelet kas lifleri çok-çekirdekli.

(a) Tek motorlu birim



(b) İki motor birimler



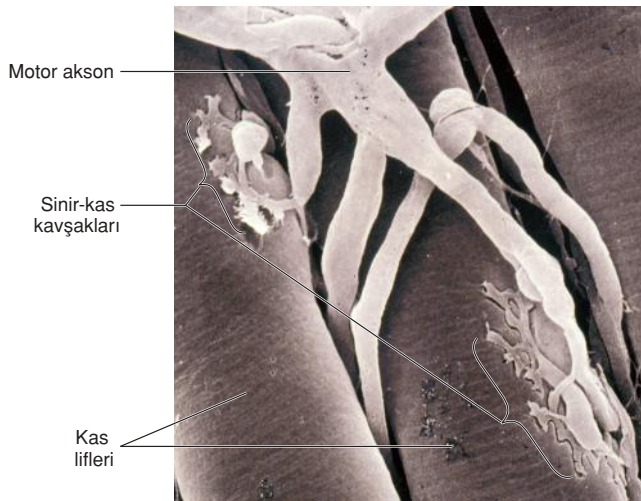
Şekil 9.7 (a) Bir motor nöron ve bunun tarafından innerve edilen kas liflerinden oluşan tek motorlu birim. (b) İki motorlu birimler ve bunların bir kas üzerinde birbirine dolanmış lifleri.

dışarı çıkışından çok Na^+ un içeri girişi görülür ve bu da motor son plakta, **son plak potansiyeli (EPP)** denilen yerel bir depolarizasyon oluşturur. Yani bir EPP, bir nöron-nöron kavşağındaki bir EPSP'nin (uyarıcı kavşak-ardı potansiyel) benzeridir (bkz. Şekil 6.28).

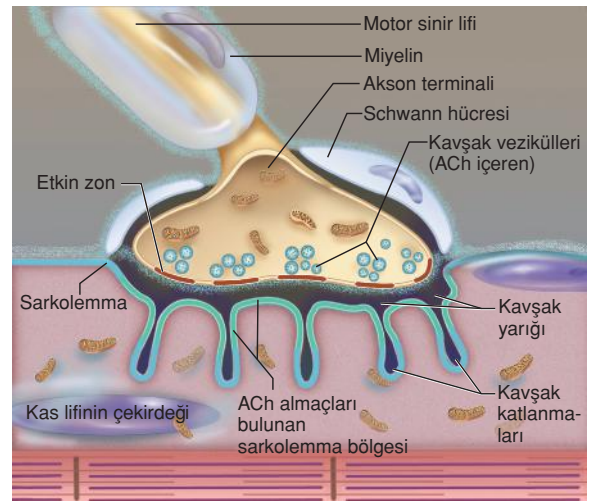
Öte yandan, tek bir EPP'nin genliği, nörotransmitterin geniş bir yüzey alanı üzerine salınması, çok daha fazla sayıda almaca bağlanması ve çok daha fazla iyon kanalını açması nedeniyle bir EPSP'den kat kat daha büyüktür. Bu nedenle, tek bir EPP normalde, bir aksiyon potansiyeli başlatmak üzere son plak zarına bitişik kas plazma zarını eşik potansiyeline erişirmeye yetecek depolarizasyonu yaratmak için gerekenden çok daha yüksek bir değere sahiptir. Bu aksiyon potansiyeli daha sonra, aksiyon potansiyellerinin miyelinsiz akson zarları üzerinde yayılmasını gösteren Şekil 6.23'deki aynı işlerge ile kas lifinin yüzeyinde ve T-tübüllerinin içinde ilerler. Sinir-kas kavşaklarının çoğu bir kas lifinin ortasına yakın yerleşme gösterir ve yeni üretilen kas aksiyon potansiyelleri bu bölgeden her iki yönde lifin uçlarına doğru ilerler.

Bir motor nörondaki her aksiyon potansiyeli normalde, kendisine ait motor birimdeki her kas lifinde bir aksiyon potansiyeli üretir. Bu olay, kavşak-ardı zarda bir aksiyon potansiyeli oluşturmak ve eşige erişmek için çok sayıda EPSP'lerin görülmesinin zorunlu olduğu kavşak bağlantılarındaki durumdan oldukça farklıdır.

Nöronlar arası kavşaklarla sinir-kas kavşakları arasında bir başka fark daha bulunmaktadır. Bölüm 6'da gördüğümüz gibi IPSP'ler (baskılayıcı kavşak-ardı potansiyelleri) bazı kavşak bağlantılarında üretilmektedir. Bunlar kavşak-ardı zarı hiperpolari-



(a)



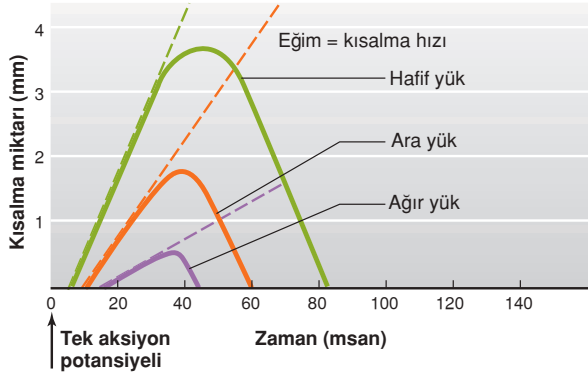
(b)

Şekil 9.8 Sinir-kas kavşağı. (a) Motor nöron aksonlarının dallanmasını gösteren taramalı elektron mikroskop fotoğrafı; akson terminalleri kas lifinin yüzeyindeki oluklara gömülmüştür. (b) Bir sinir-kas kavşağının yapısı.

SIRA SİZDE

- Sinir-kas kavşağı, "organ sistemlerinin işlevleri birbirleri ile eşgüdüm altında yürütülür" şeklindeki fizyolojinin genel ilkesini nasıl örneklemektedir?

Yanıtı bölüm sonunda bulabilirsiniz.



Şekil 9.17 Farklı yüklerle karşı izotonik sarsı kasılmaları. Boyda kısılma, kısılmanın hızı ve kısılmanın süresi, yükün artırılması ile azalırken; uyardıktan kısılmanın başlamasına kadar geçen zaman süresi yükün artırılması ile uzar.

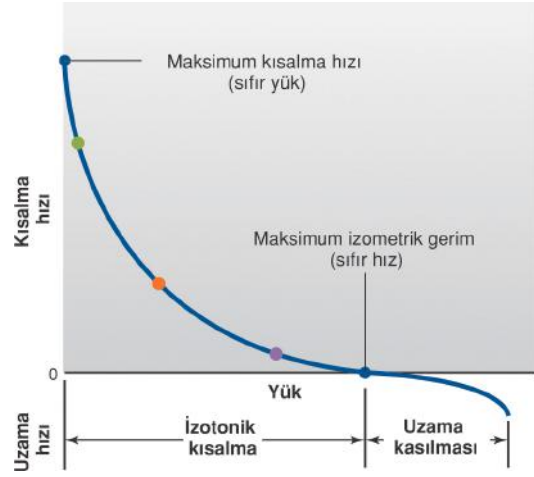
sonunda, bütün çapraz köprüler ayrılmadan önce, izotonik yük platform üzerindeki yerine döner.

Üstelik, izotonik bir sarsının karakteristikleri, kaldırmakta olduğu yükün niceliğine bağlıdır (**Şekil 9.17**). Daha ağır yüklerde (1) sessiz dönem daha uzundur, (2) kısılma hızı (birim zamanda mesafede kısılma) daha yavaştır, (3) sarsı süresi daha kısadır, ve (4) kısılan mesafe daha azdır.

İzotonik bir sarsıda görülen olaylar zincirinin daha yakından incelenmesi bu yüke-bağımlı davranışı açıklar. Daha önce belirtildiği gibi kısılma, yeterli sayıda çapraz köprü bağlanıncaya ve kas gerimi lifin üstündeki yükü aşıncaya kadar başlamaz. Yani kısılmadan önce, bir *izometrik* kasılma dönemi bulunmaktadır olup bu dönem sırasında gerimde artış olur. Yük ne kadar fazla ise gerimin, kısılmanın başlayacağı yük değerine erişmesi için geçecek süre o kadar uzun olacaktır. Bir lif üzerindeki yük artacak olursa, eninde sonunda bu yük lifin kaldıramayacağı bir değere erişir, kısılmanın hızı ve mesafesi sıfıra kadar azalır ve kasılma tümüyle izometrik hal alır.

Yük-Hız İlişkisi

Hafif nesnelerin ağır cisimlerden daha hızlı hareket edebildiği herkesin bildiği bir deneyimdir. Şekil 9.17’de gösterilen izotonik sarsı deneyleri bu olayın bir kısım nedeninin bireysel kas lifleri düzeyinde yer aldığını göstermiştir. Bir izotonik sarsı serisine ait başlangıç kısılma hızları (eğim) tek bir lifin üzerindeki yükün fonksiyonu halinde çizilirse hiperbolik bir eğri elde edilir (**Şekil 9.18**). Kısılma hızı yük yok iken azami olup yük azami izometrik gerime eşitlendiğinde sıfır olur. Azami izometrik gerimden daha büyük yüklerde lifin boyu, yükteki artış hızına koşut olarak *uzayacaktır*.



Şekil 9.18 Yükün bir işlevi olarak iskelet kas lifi kısılma ve uzama hızı. Bir uzama kasılması sırasında çapraz köprüler üzerindeki kuvvetin maksimum izometrik gerime ait kuvvetten daha büyük olduğuna dikkat ediniz. Ortadaki üç nokta Şekil 9.17’deki eğrilerin kısılma hızına (eğim) karşılık gelmektedir.

SIRA SİZDE

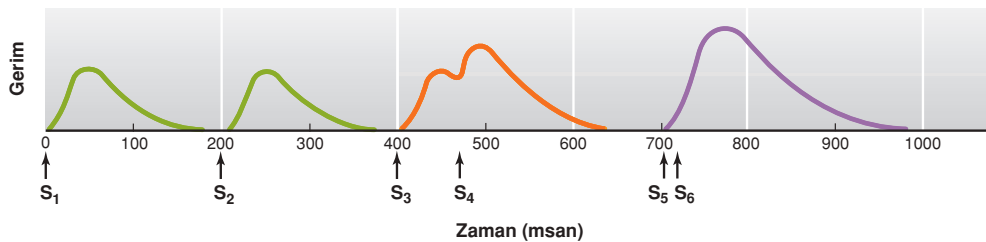
- Yüksüz durumda iken kısılma hızını belirleyen ana etmen nedir? Yükün artırılmasından bu nasıl etkilenir?

Yanıtı bölüm sonunda bulabilirsiniz.

Yüksüz kısılma hızı bireysel çapraz köprülerin kendi döngüsel etkinliklerini gösterme hızları tarafından belirlenir. Her çapraz köprü döngüsünde bir ATP hidrolize edildiğinden ATP hidroliz hızı kısılma hızını belirler. Öte yandan, bir çapraz köprü üzerindeki yükün artması güç vuruşu sırasında bunun ileriye doğru olan hareketini yavaşlatır. Bu ise ATP’nin genel hidroliz hızını ve böylece kısılma hızını azaltır.

Frekans-Gerim İlişkisi

Bir iskelet kas lifinde tek bir aksiyon potansiyeli sadece 1-2 msan sürerken sarsının 100 msan kadar devam edebilmesi nedeniyle mekanik etkinlik dönemi sırasında ikinci bir aksiyon potansiyelinin başlatılma olasılığı vardır. **Şekil 9.19** çok sayıda uyarıya yanıt veren bir kas lifinde izometrik kasılmalar sırasında üretilen gerimi göstermektedir. İlk uyarı olan S₁’i izleyen izometrik sarsı 150 msan sürmektedir. S₁’den 200 msan sonra, kas lifi tamamen gevşemiş halde iken kas lifine uygulanan ikinci uyarı



Şekil 9.19 Üretilen izometrik kasılmaların uyarı aralıkları arasında geçen sürenin kısılması ile yığılmaya uğraması (sumasyonu)

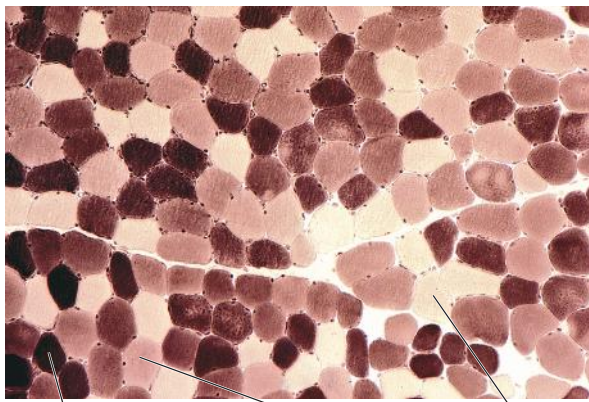
İskelet kas liflerini sınıflandırmada kullanılan ikinci araç, ATP sentez etmek için kullanılan enzimatik aygıtın tipidir. Bazı liflerde çok sayıda mitokondri bulunur, dolayısı ile bunların oksidatif fosforlama kapasitesi yüksektir. Bunlar **oksidatif lifler** olarak sınıflandırılır. Bu tür liflerde ATP üretiminin büyük bölümü kasa oksijen ve yakıt molekülleri sunan kan akışına bağlıdır. Dolayısı ile, bu tip liflerin çok sayıda ince kan damarı ile kuşatılmış olması şaşırtıcı değildir. Keza bu lifler, oksijenin life sızma hızını arttıran ve küçük bir oksijen deposu sağlayan **miyogloblin** adlı oksijen-bağlayıcı bir proteini de yüksek düzeyde içerirler. Oksidatif liflerde büyük miktarda bulunan miyogloblin bu liflere koyu kırmızı bir renk verir; dolayısı ile oksidatif lifler çoğu kez **kırmızı kas lifleri** olarak belirtilir. Miyogloblin yapı ve işlev yönünden hemoglobine bazı benzer nitelikleri paylaşır (bkz. Şekil 2.19 ve 13.25).

Aksine, **glikolitik lifler**de tek tük mitokondri varsa da bunlarda glikolitik enzimler yüksek derişimdedir, geniş bir glikojen deposu bulunmaktadır. Oksijeni sınırlı miktarda kullanmalarına uygun olarak bu lifler görece az sayıda kan damarı ile kuşatılmıştır ve pek az miyogloblin içerir. Miyogloblinin eksikliği glikolitik liflerin soluk renginden ve bunlara **beyaz kas lifi** adının verilmesinden sorumludur.

Bu iki nitelik temelinde iskelet kas liflerinin başlıca üç ana tipi birbirlerinden ayırd edilebilir (Şekil 9.24):

1. **Yavaş-oksidatif lifler** (tip I) yüksek oksidatif kapasite ile düşük miyozin-ATPaz etkinliğine birlikte sahiptir.
2. **Hızlı-oksidatif-glikolitik lifler** (tip IIa) yüksek oksidatif kapasite ve orta glikolitik kapasite ile yüksek miyozin-ATPaz etkinliğine birlikte sahiptir.
3. **Hızlı-glikolitik lifler** (tip IIb) yüksek glikolitik kapasite ile yüksek miyozin-ATPaz etkinliğine birlikte sahiptir.

Bu biyokimyasal farklılıklara ek olarak boyut farklılığı da bulunmaktadır. Glikolitik lifler genellikle oksidatif liflere göre daha geniş çaptadır. Bu durum gerim üretmede anlamlıdır. Birim kesit alanı başına düşen kalın ve ince filamanların sayısı iskelet kas liflerinin bütün tiplerinde aşağı yukarı aynıdır. Dolayısı ile bir kas lifinin çapı ne kadar fazla ise kuvvet üretecek şekilde

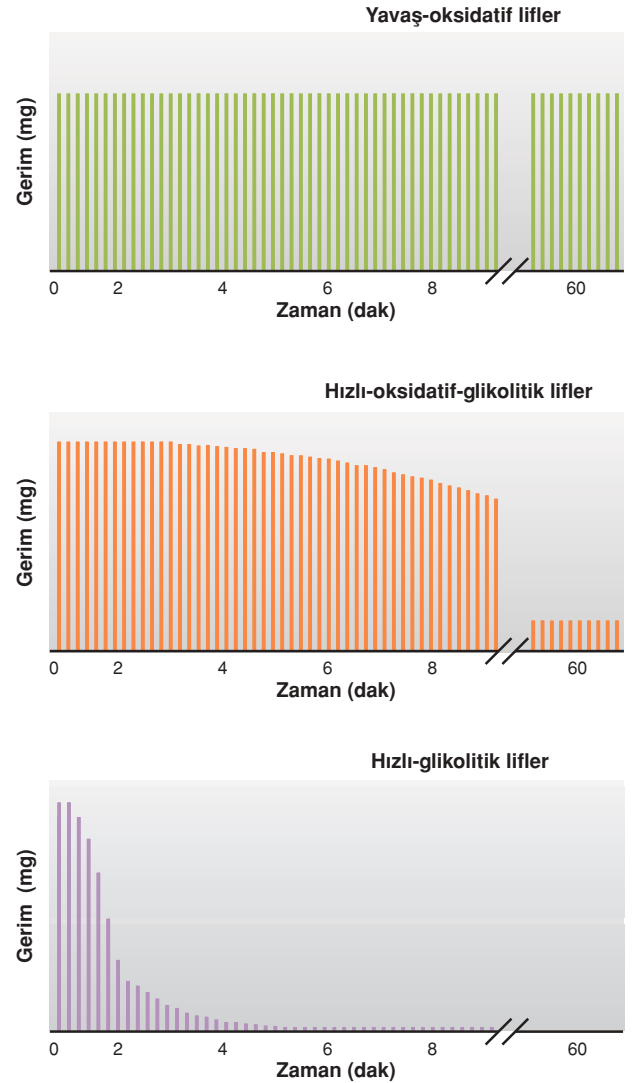


Yavaş oksidatif lif Hızlı oksidatif-glikolitik lif Hızlı-glikolitik lif

Şekil 9.24 ATPaz boyası uygulanmış normal insan kasındaki kas lifi tipleri. En koyu lifler yavaş-oksidatif tip; açık renk boyanan lifler hızlı oksidatif-glikolitik ve hızlı-glikolitik liflerdir. Kuramsal olarak bulunması gereken dördüncü tip olan yavaş-glikolitik liflerin bulunmadığına dikkat ediniz.

paralel davranan kalın ve ince filamanların toplam sayısı o denli fazla ve üretebildikleri azami gerim o denli fazla olacaktır. Buna uygun olarak, daha geniş çapa sahip ortalama bir glikolitik lif kasıldığı zaman ortalama bir oksidatif life göre daha fazla gerim geliştirir.

Bu üç lif tipi yorgunluğa direnç kapasiteleri yönünden de farklıdır. Hızlı-glikolitik lifler hızla yorulurken yavaş-oksidatif lifler yorgunluğa çok dirençlidir bu da bu liflerin kasılma etkinliklerini, gerimde pek az kayıpla uzun süre devam ettirmelerine izin verir. Hızlı-oksidatif-glikolitik lifler yorgunluğa direnç yönünden orta düzeyde kapasiteye sahiptir (**Şekil 9.25**).

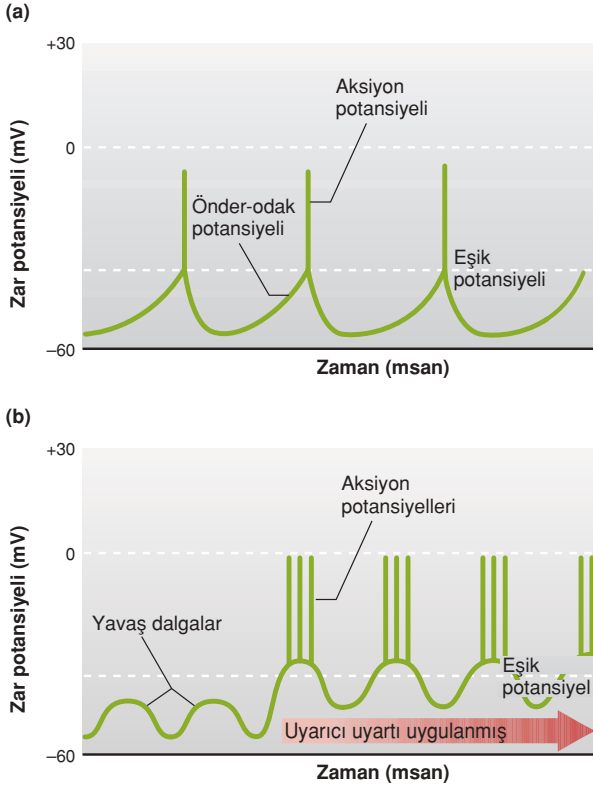


Şekil 9.25 Üç lif tipinde yorgunluğun gelişme hızı. Her dikey çizgi kısa bir tetanik uyarılma ve gevşemeye verilen kasılma yanıtıdır. 9 dakika ile 60 dakika arasında görülen kasılma yanıtları resimde gösterilmemiştir.

SIRA SİZDE

- Hiçbir kas lifinin yavaş-glikolitik olarak sınıflandırılmamasının altında yatan mantık nedir?

Yanıtı bölüm sonunda bulabilirsiniz.

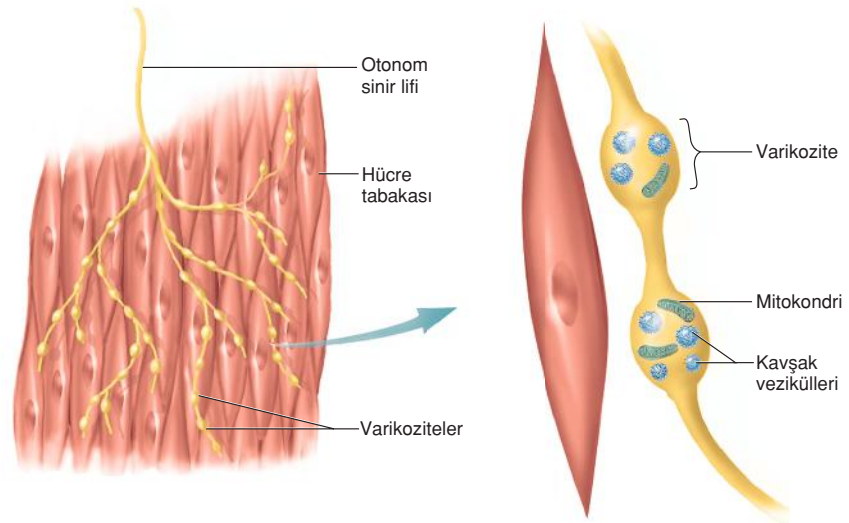


Şekil 9.36 Düz kas liflerinde aksiyon potansiyeli üretilmesi. (a) Bazı düz kas hücreleri düzenli aralıklarla eşige doğru kayan uyarıcı odağı potansiyellerine sahiptir. (b) Yavaş-dalga deseni gösteren uyarıcı odağı hücreleri periyodik olarak eşige doğru kayar; uyarıcı uyarılar hücreyi depolarize ederek eşige erişir ve aksiyon potansiyellerini ateşler.

halı yaratır. Kendiliğinden depolarizasyon sırasında zar potansiyelinde eşige doğru olan değişime **uyarıcı odağı** potansiyeli denir.

Diğer düz kas **uyarıcı odağı** hücreleri hafifçe farklı bir etkinlik deseni gösterir. Zar potansiyeli, zar üzerindeki düzenli iyon akımına bağlı olarak yukarıya ve aşağıya doğru sapmalar gösterir. Bu periyodik dalgalanmalara **yavaş dalgalar** denir (**Şekil 9.36b**). Bu dalganın üzerine uyarıcı bir girdi bindiği zaman yavaş dalgalar eşigin üzerine çıkacak şekilde depolarize olur ve aksiyon potansiyelleri, düz kas kasılmasına yol açar.

Uyarıcı odağı hücreleri sindirim kanalının her yerinde bulunmaktadır; dolayısı ile bağırsak düz kası, nöral girdilerin yokluğunda dahi ritmik olarak kasılma eğilimi gösterir. Bazı kalp kası hücreleri ve merkezi sinir sistemindeki bazı nöronlar da uyarıcı odağı potansiyellerine sahiptir bunlar, dışardan bir uyarı yokken kendiliğinden aksiyon potansiyeller üretebilirler.



Şekil 9.37 Düz kas, gangliyon-ardı bir otonom nöron tarafından innerve edilir. Dallanmış akson boyunca yer alan varikozitelerden salınan nörotransmitter kas hücre plazma zarları üzerinde yer alan almalara sızarak erişir. Hem sempatik hem parasempatik nöronlar bu düzeni izlemekte olup bunlara ait nakışların dağılımı çoğu kez birbiri ile örtüşür. Sağdaki hücre ile karşılaştırıldığında varikozitelerin boyunun abartılı olduğuna dikkat ediniz.

Sinirler ve Hormonlar Düz kasların kasılma etkinliği otonom sinir uçlarından salınan nörotransmitterlerin etkisi altındadır. İskelet kası liflerinden farklı olarak, düz kas hücrelerinde özelleşmiş bir motor-son plak bölgesi bulunmamaktadır. Bir gangliyon-ardı otonom nöronun aksonu düz kas hücresi bölgesine girdiği zaman birçok dala bölünür ve her dal, **varikoziteler** denilen bir dizi şişkin bölgeye sahiptir (**Şekil 9.37**). Her varikozitede nörotransmitter ile doldurulmuş çok sayıda vezikül bulunmakta olup bunların bazıları varikoziteden bir aksiyon potansiyeli geçtiği zaman salınır. Tek bir aksone ait varikoziteler birçok kas hücresi boyunca yerleşim gösterebilir ve tek bir kas hücresi, hem sempatik ve hem parasempatik nöronlara ait gangliyon-ardı liflere ait varikozitelere yakın bir komşuluk gösterebilir. Dolayısı ile, tek bir nöron tarafından nörotransmitter salındığında bir dizi düz kas hücresi bundan etkilenir ve tek bir düz kas hücresi birden fazla nörondan salınan nörotransmitterlerin etkisi altında kalabilir.

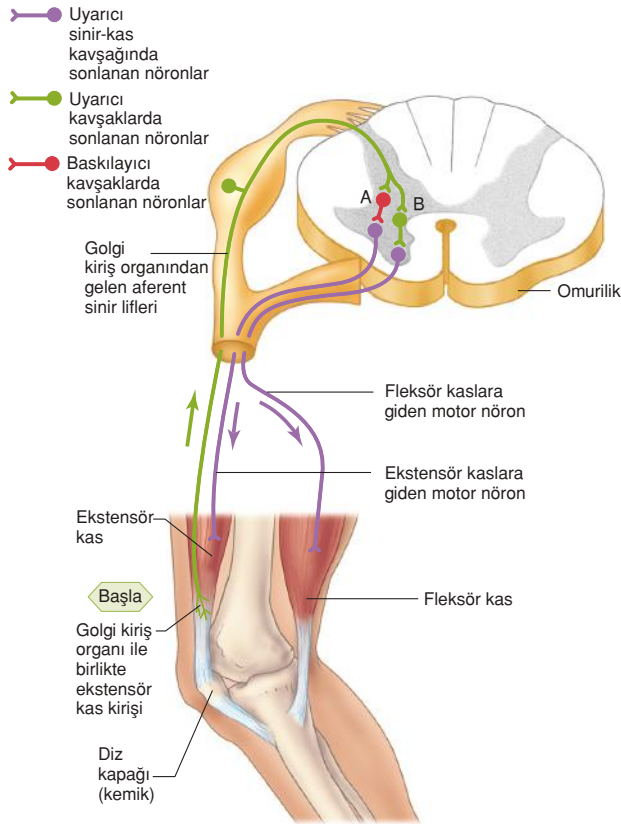
Bazı nörotransmitterler kasılma etkinliğini şiddetlendirirken diğerleri kasılma etkinliğini azaltır. Bu durum, kendisine ait motor nörondan sadece uyarıcı girdi alan iskelet kasındaki durumdan farklıdır; düz kas gerimi sinirsel etkinlik ile ya artırılabilir veya azaltılabilir.

Üstelik, belli bir nörotransmitter farklı düz kas dokularında zıt etkiler meydana getirebilir. Örneğin, gangliyon-ardı sempatik nöronların çoğundan salınan nörotransmitter olan noradrenalin damar düz kaslarının çoğunda, α -adrenerjik almalara etki yaparak kasılmayı artırır. Aksine, aynı nörotransmitter, havayolu (bronşiyoler) düz kasında β_2 almalara etki yaparak gevşeme oluşturur. Yani, yanıtın tipi (uyarıcı veya bastırıcı), sadece bizzat kimyasal habercinin kendisine değil aynı zamanda o kimyasal habercinin zar üzerinde bağlanacağı almalara ve bu almalıkların etkinleştirdiği hücre içi işaret işlgelerine bağlıdır.

Nörotransmitterlere ait almalara ek olarak düz kas plazma zarında çeşitli hormonlara ait almalıklar da bulunur. Bir

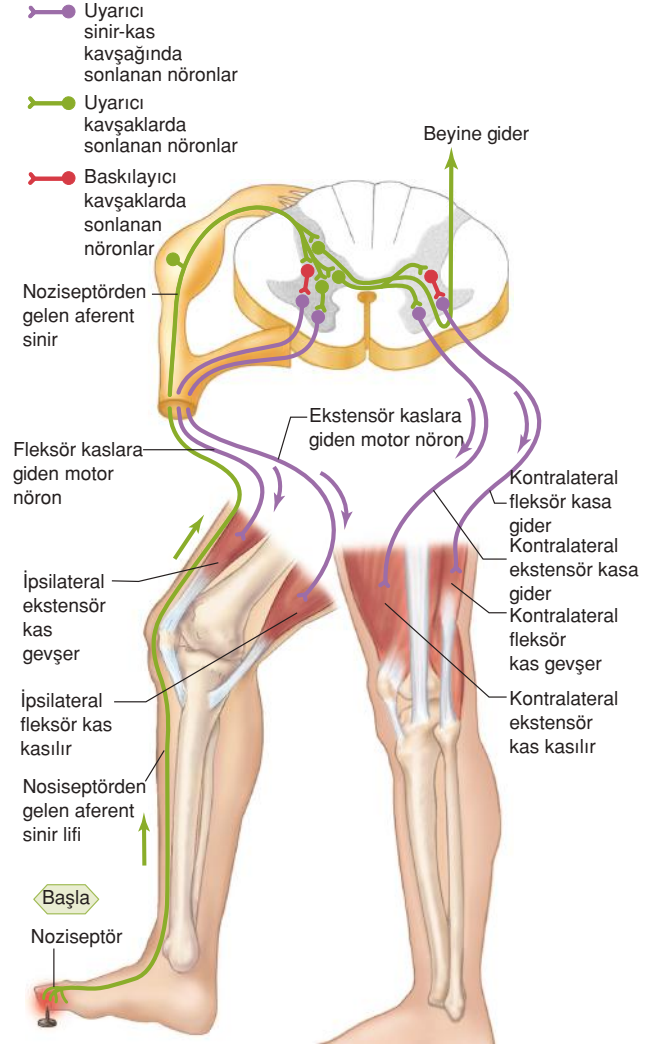
inhibisyona neden olur (A yolu, **Şekil 10.8**). Bunlar antagonist kasların motor nöronlarını da uyarır (B yolu, **Şekil 10.8**). Burada dikkat edilecek nokta, bu resiprok inervasyonun kas iği afferentleri tarafından oluşturulan inervasyonun tam karşısı olduğudur. Bu farklılık bu iki sistemin işlevsel roller arasındaki farklılığı yansıtır: Kas iği kasın *uzunluğunun* yerel homeostatik denetimini sağlarken, Golgi kiriş organı kasın *geriminin* yerel homeostatik denetimini sağlar. Ek olarak, bu iki almaçtan gelen aferent liflerin etkinliği, yüksek düzeydeki motor denetim sistemlerine kasın boyu ve gerimi hakkında bilgi sunmakta olup bu bilgi yürütülmekte olan bir motor programın modifiye edilmesi için kullanılabilir.

Örsenti yapma potansiyeli bulunan çok şiddetli kasılmalar sırasında Golgi kiriş organları güçlü bir şekilde etkinleşir. Bunun sonucunda omuriliğe gelen yüksek frekanslı aksiyon potansiyelleri, o tendona eşlenik kasa ait motor nöronları inhibe eden ara-nöronları uyarır ve böylece kuvveti azaltır ve kası korur.



Şekil 10.8 Yerel denetim sisteminin Golgi kiriş organı bileşeninin altında yatan sinir yolları. Bu çizimde ekstensör kasların kasılması Golgi kiriş organında gerime neden olmakta ve aferent sinir lifindeki aksiyon potansiyel ateşleme hızını arttırmaktadır. Ara-nöronlar yoluyla bu artmış etkinlik (A yolu) ekstensör kas ve bunun sinerjistlerinin motor nöronlarında inhibisyon ve (B yolu) fleksör kas motor nöronlarında uyarılma ile sonuçlanır. Oklar aksiyon potansiyelinin yayılma yönünü işaret etmektedir.

Gerçekme Tepkisi Yerel motor denetim sistemlerine, etkinleşmiş kasın iç gerilme almaçları ve Golgi kiriş organlarından gelen aferent bilgiye ek olarak diğer girdiler de iletilmektedir. Örneğin bir çiviye bastığınız zaman olduğu gibi deriden kalkan acı uyarıları bacağın ipsilateral (aynı tarafta olan) fleksörlerini etkinleştirip ekstensör kaslarını inhibe eder. Sonuç olarak görülen eylem acıyan ekstremitayı zararlı uyardıdan geri çekmeyi amaçlar ve bu nedenle buna **gerçekme tepkisi** (**Şekil 10.9**) denir. Aynı uyarı, kontralateral (bedenin uyardının karşı

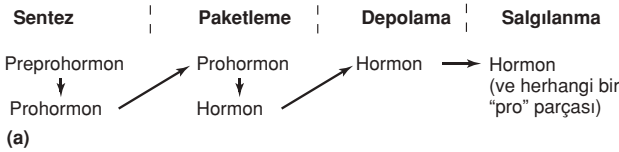
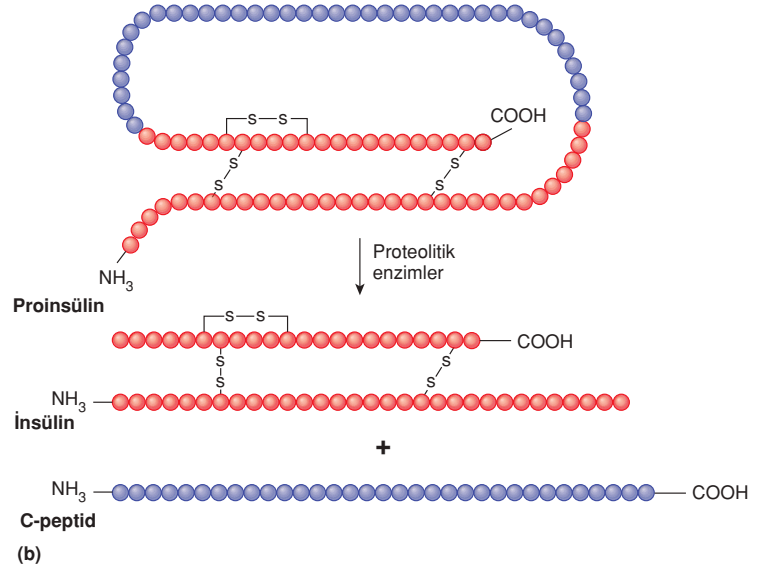
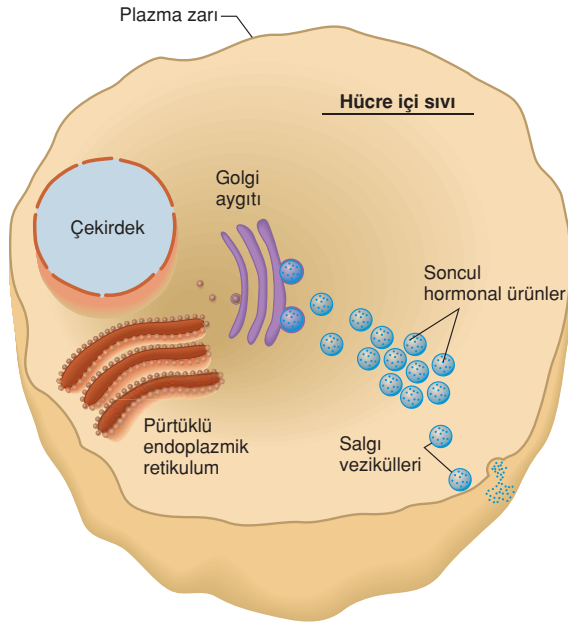


Şekil 10.9 Noziseptörler tarafından algılanan ağrıya yanıt olarak (Bölüm 7) ipsilateral fleksör kasın motor nöronu uyarılır (geri çekme tepkisi). Şekilde gösterilen durumda, beden ağırlığını dengelemek için karşı taraftaki ekstremita ekstansiyon yapar (çapraz ekstensör tepkisi). Oklar, aksiyon potansiyelinin yayılma yönünü göstermektedir.

SIRA SİZDE

- Yerde emekleyen bir çocuk sağ elini kazara kırık bir cam parçası üzerine koymuştur. Sol koldaki fleksör kasların bu olaya verdiği yanıt ne olacaktır?

Yanıtı bölüm sonunda bulabilirsiniz.



Şekil 11.3 Peptid hormonların tipik sentez ve salgılanması. (a) Peptid hormonlar tipik olarak bir işaret peptidi taşıyan preprohormonlardan enzimatik olarak prohormonlara işlenir; daha ileri işleme sonucunda salgı veziküllerinde depolanan bir veya daha fazla sayıda etkin hormon elde edilir. Salgı veziküllerindeki deponun salgılanması ekzositoz olayı ile görülür. (b) Peptid hormon sentezinin bir örneği. İnsülin, burada gösterildiği gibi prohormona kırılan bir preprohormon (resimde gösterilmemiş) olarak sentez edilir. Her boncuk bir amino asiti temsil etmektedir. Proteolitik enzimlerin etkisi prohormonu insülin ve C-peptide böler. Bu bölge işleminin, birbirlerine disülfid köprüleri ile bağlanmış iki insülin zinciri verdiğine dikkat ediniz.

SIRA SİZDE

- Peptid hormonların salgı vezikülleri içinde depolanmasının ne yararı vardır?

Yanıtı bölüm sonunda bulabilirsiniz.

Steroid hormonların tümü kolesterolden türetilmekte olup kolesterol ya hücreler tarafından hücre dışı sıvıdan alınır veya hücre içi enzimler tarafından sentez edilir. Son steroid hormon ürününün ne olacağı hücrenin tipine ve bu hücrenin ifade ettiği enzimlerin tipi ve miktarına bağlıdır. Örneğin, ovaryumdaki hücreler testosteronun östradiole çevrilmesi için gereken enzimi büyük miktarda ifade ederken testisteki hücreler bu enzimi önemli miktarda içermez ve dolayısı ile esas olarak testosteron üretir. Steroid hormonlar bir kez oluştular mı sitozolde, zarla sarılı veziküller içinde depolanamaz, zira steroidlerin lipofilik doğası bunların lipid çift katmanı üzerinden serbestçe sızmasına izin vermektedir. Sonuç olarak, steroid hormonlar bir kez sentez edildiler mi plazma zarı üzerinden sızıp dolaşıma geçerler. Lipid doğalarından ötürü steroid hormonlar kanda büyük bir çözünürlük göstermez. Steroid hormonların büyük bölümü plazmada, albümin ve diğer çeşitli özgül proteinler gibi taşıyıcı proteinlere geri dönüşümlü olarak bağlı haldedir.

Daha sonraki kısımlarda böbreküstü kabuğu ve gonadlardaki steroid sentez yolları anlatılmaktadır. Plasentadaki sentez yolu bir ölçüde alışılmadık bir tipte olup Bölüm 17'de kısaca tartışılmaktadır.

Böbreküstü Kabuğu (Adrenal Korteks) Hormonları

Böbreküstü kabuğu tarafından salgılanan beş büyük hormon aldosteron, kortizol, kortikosteron, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenedion'dur (**Şekil 11.5b**). **Aldosteron**, tuz (mineral) dengesi ve esas olarak böbreklerin sodyum, potasyum ve hidrojen iyonlarını işlemesi üzerine olan etkileri nedeniyle **mineralokortikoid** olarak adlandırılır. Bunun etkileri Bölüm 14'de ayrıntılı olarak anlatılmaktadır. Kısaca, aldosteron üretimi, böbreküstü kabuğunda, inositol trifosfat ikinci-haberci yolunu (bkz. Bölüm 5) etkinleştirmek üzere plazma zarı almaçlarına bağlanan **anjiyotensin II** adlı bir hormonun denetimi altındadır. Bu olay, daha önce anlatılmış olup çoğu steroid hormonun üretilmesinde daha sık kullanılan cAMP-aracılı işlergeden farklıdır. Aldosteron bir kez sentez edildi mi dolaşıma geçer ve Na^+ ve H_2O tutulması ile idrarla K^+ ve H^+ atılmasını uyarmak üzere böbrek hücreleri üzerine etki yapar.

Kortizol ile kortikosterona, glikoz ve diğer organik besin maddelerinin metabolizması üzerine olan önemli etkileri nedeniyle **glükokortikoidler** adı verilir. İnsanda başat glükokortikoid kortizol olup burada sadece bu tartışılacaktır. Kortizol, organik

liğinde değişiklikler yapar. Bazı durumlarda, işaret iletim yolu belli genlerin etkinleşmesi veya bastırılmasına da yol açmakta olup bu genler tarafından şifrelenen proteinlerin sentez hızında değişikliğe neden olur. Yani peptid hormonlar ve katekolaminler aynı hedef hücre üzerinde, hem hızlı (genomik olmayan) ve hem yavaş (gen transkripsiyonu) etkiler gösterebilir.

Steroid ve Tiroit Hormonlarının Etkileri Steroid hormonlar ile tiroit hormonlarının tümü lipofilik olup bunların hücre içinde yer alan almaçları çekirdek almaç üst-ailesinin üyeleridir. Bölüm 5'de yağda-çözünür habercilerle ilgili olarak anlatıldığı gibi hormonun bu almaçlardan bir tanesine bağlanması belli genlerin transkripsiyonunun etkinleşmesine (veya bazıları için inhibisyonuna) yol açar ve bu da o genler tarafından şifrelenen proteinlerin sentez hızında bir değişikliğe neden olur. Bu proteinlerin derişimindeki değişikliklerin nihai sonucu, hücrenin gerçekleştirdiği özgün olayların pekişmesi veya inhibisyonu veya hücrenin protein salgılama hızında bir değişiklik olmasıdır. Bu hormonlara ait plazma zar almaçlarının varlığını gösterir kanıtlar varsa da bunların insandaki fizyolojik anlamı henüz kesinleşmemiştir.

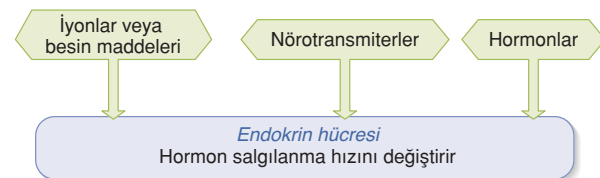
Hormonların Farmakolojik Etkileri

Bir hormonun bir kişiye tıbbi amaçlarla çok büyük miktarda verilmesi o kişide, sağlıklı bir kişide normal koşullarda görülmeyen etkilere neden olabilir. Bu **farmakolojik etkiler**, hormonun aşırı miktarda salgılanmasını kapsayan hastalıklarda da görülebilir. Hormonların tedavi araçları olarak çoğu kez büyük dozlarda kullanılıyor olması nedeniyle farmakolojik etkiler tıpta büyük önem taşır. Bu durumun olasılıkla en iyi bilinen örneği, allerjik ve yangıcl tepkileri bastırmak için kullanılan kortizolün prednizon gibi çok güçlü yapay şekilleridir. Bu gibi durumlarda, bir grup istenmeyen etki gözlenebilir (Kısım D'de anlatılanlar gibi).

11.6 Hormon Salgılanmasını Denetleyen Girdiler

Hormon salgılanması esas olarak, endokrin hücrelere olan üç tip girdinin denetimi altındadır (**Şekil 11.10**): (1) mineral iyonlar veya organik besin maddelerinin plazma derişimindeki değişiklikler, (2) endokrin hücre üzerinde sonlanan nöron uçlarından salınan nörotransmitterler, ve (3) endokrin hücre üzerine etki yapan bir başka hormon (veya bazı hallerde bir parakrin madde).

Her kategoriye daha ayrıntılı ele almadan önce hormon salgılanmasını birden fazla girdinin etkileyebileceği mutlaka vurgulanmalıdır. Örneğin, insülin salgılanması glikoz ve diğer besin maddelerinin hücre dışı derişimleri tarafından uyarılırken otonom sinir sisteminin farklı dalları tarafından uyarma veya bas-



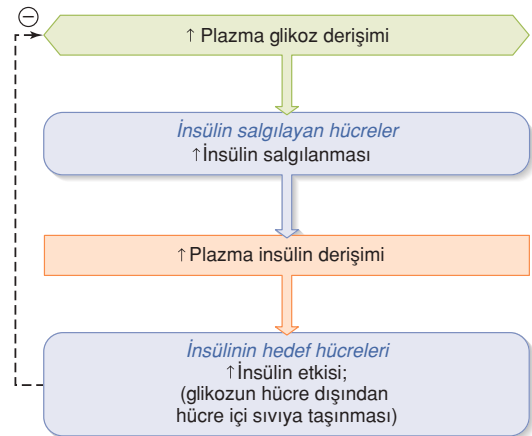
Şekil 11.10 Hormon salgılanmasını uyararak veya bastırmak için endokrin bezi hücrelerini doğrudan etkileyen girdiler.

tırma da yapılır. Yani endokrin hücrelerin denetimi, fizyolojik işlevlerin çoğunun, çoğu kez birbirlerine zıt yönde çalışan çok sayıda düzenleyici sistem tarafından denetlendiğini belirten genel fizyoloji ilkesine uygunluk gösterir. Sonuç çıktısı, yani hormonun salgılanma hızı, uyarıcı ve bastırıcı girdilerin bağlı nice-liklerine bağlıdır.

Bir hormon için kullanılan **salgılanma** deyimi bunun, hücreden ekzositoz ile salınmasını betimler. Bazı durumlarda steroid hormonlar gibi hormonlar per se (bizzat) salgılanmayıp bunun yerine hücrenin plazma zarını aşarak hücre dışı aralığa sızar. Salgı veya sızma ile salınmaya bazen hormon sentezinde artış eşlik eder. Konuyu sadeleştirmek için bu bölümde ve kitabın geri kalan kısmında bir hormonun “salgılanmasının” uyarılması veya inhibisyonundan bahsederken bu iki olasılık arasında genellikle bir ayırım yapmayacağız.

Mineral İyonları veya Organik Besin Maddelerinin Plazma Derişimleri Tarafından Yapılan Denetim

Birçok hormonun salgılanması doğrudan (veya en azından kısmen) özgül mineral iyonları veya organik besin maddelerinin plazma derişimleri tarafından denetlenir. Her bir durumda hormonun ana işlevi, hormonun salgılanmasını denetleyen iyon veya besin maddesinin plazma derişimi tarafından ekşi geribildirim yoluyla (bkz. Bölüm 1, Kısım 1.5) denetlenir. Örneğin, plazma glikoz derişimindeki bir artış insülin salgılanmasını uyarır. İnsülin ise, iskelet kası ve yağ dokusuna etki yaparak glikozun kolaylaştırılmış sızma ile plazma zarlarını aşarak hücre içine girmesini teşvik eder. Dolayısıyla insülinin etkisi plazma glikoz derişimini normale getirmektir (**Şekil 11.11**). Bir diğer örnek, Kısım F'de ayrıntılı olarak anlatılan, kalsiyum iyon homeostazının paratiroid hormon (PTH) tarafından düzenlenmesidir. Bu hormon, adının da işaret ettiği gibi, tiroit bezi ile yakın komşuluk içinde bulunan paratiroid bezlerinin hücreleri tarafından üretilir. Plazma Ca^{2+} derişimindeki bir düşme PTH salgılanmasını doğrudan uyarır. PTH ise daha sonra plazma Ca^{2+} 'unu normale geri getirmek için kemik ve diğer dokular üzerinde çeşitli etkiler gösterir.



Şekil 11.10 Bir maddenin, bu örnekte organik bir besin maddesinin, plazma derişimini denetleyen bir hormonun salgılanması üzerine ekşi geribildirim denetimi yoluyla nasıl doğrudan etki yaptığını gösteren bir örnek. Bir başka durumda, derişimi düzenlenen plazmadaki diğer madde Ca^{2+} gibi bir mineral olabilir.

masını inhibe edici ikincil bir etki de gösterir bu yolla emzikli kadında fertilitiyi azaltır. Erkeklerde prolaktinin fizyolojik işlevleri halen araştırılmaktadır.

Hipofiziyotrofik Hormonlar Daha önce belirtildiği gibi ön hipofiz bezi hormonlarının salgılanmaları büyük ölçüde, hipotalamus tarafından üretilen ve topluca hipofiziyotrofik hormonlar adı verilen hormonlar tarafından düzenlenir. Bu hormonlar, hipotalamusta ayrı ayrı çekirdeklerde bulunan ve medyan eminesteki hipotalamo-hipofizear portal damarların kaynağını /oluşturan kapillerlerin çevresinde sonlanan nöronlar tarafından üretilir. Bu nöronlarda aksiyon potansiyellerinin meydana gelmesi hormonların ekzositozla salınmasına neden olur ve bu olay aksiyon potansiyellerinin diğer nöronlarda ekzositozla nörotransmitter salınmasına neden olmasına çok benzer. Öte yandan, hipotalamik hormonlar medyan eminens kapillerlerine girer ve hipotalamo-hipofizer portal damarlarla ön hipofiz bezine taşınır (**Şekil 11.16**). Burada ön hipofiz bezi kapillerlerinden çeşitli ön hipofiz bezi hücrelerini kuşatan interstisyel sıvıya sızarlar. Özgül, zara-bağlı almaçlara bağlanan hipotalamik hormonlar, farklı ön hipofiz bezi hormonlarının salgılanmasını uyuracak veya bastırarak şekilde etkilerini gösterir.

Bu hipotalamik nöronlar, tıpkı daha önce aksonları arka hipofizde sonlanan hipotalamik nöronlar için anlattığımız tarzda hormon salgılamaktadır. Her iki olayda da hormonlar hipotalamik nöronların hücre gövdelerinde sentez edilmekte, aksonlar

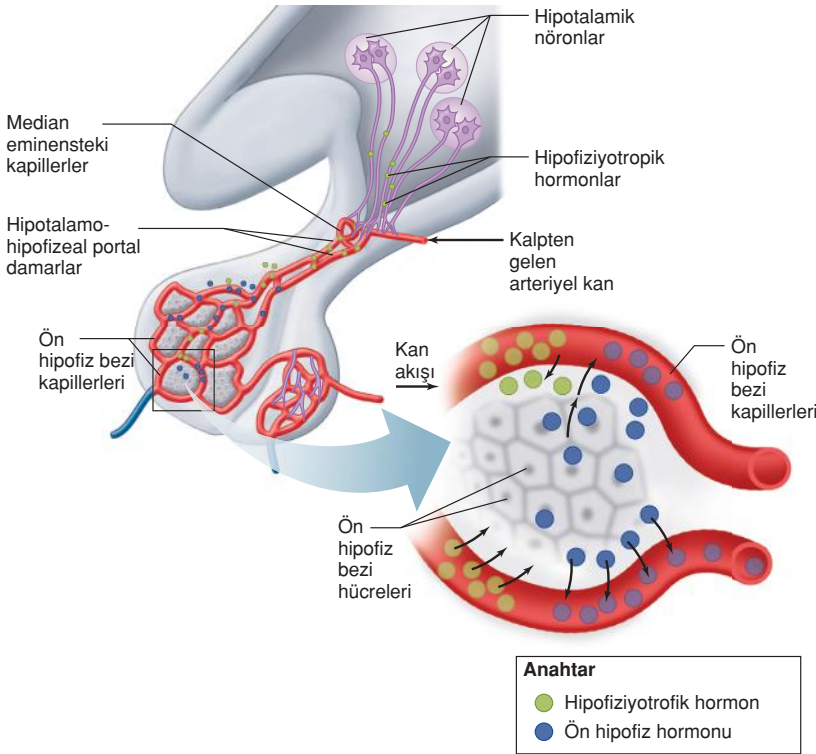
boyunca aşağı inerek nöron terminallerine erişmekte ve nöronlardaki aksiyon potansiyellerine yanıt olarak salınmaktadır. Bununla beraber iki kilit fark bu iki sistemi birbirlerinden ayırır. Öncelikle, arka hipofiz hormonlarını salgılayan hipotalamik nöronların aksonları hipotalamusu terk edip arka hipofizde sonlanırken hipofiziyotrofik hormonları salgılayan nöronlar hipotalamusta kalıp medyan eminesteki kapillerlerde sonlanmaktadır. İkinci olarak, kendilerine arka hipofiz hormonları salgılanan kapillerlerin çoğu derhal genel dolaşıma boşalmakta ve taşıdıkları hormonlar kalbe iletilerek tüm bedene dağıtılmaktadır. Aksine, hipofiziyotrofik hormonlar hipotalamusun medyan eminensindeki kapillerlere girmekte ve bu kapillerler doğrudan genel dolaşıma bağlanmak yerine hipotalamo-hipofizear portal damarlara boşalarak hormonları ön hipofiz bezi hücrelerine taşınmaktadır.

Bir ön hipofiz bezi hormonu salgılandığı zaman, hipofiziyotrofik hormonu ileten aynı kapillerlerin içine sızacaktır. Bu kapillerler daha sonra, genel kan dolaşımına katılan venlere boşalır ve böylece ön hipofiz bezi hormonları kendilerine ait hedef hücrelerle temasa geçebilir. Portal dolaşım sistemi hipofiziyotrofik hormonların ön hipofiz bezi hücrelerine pek az gecikme ile erişebilmelerini güvence altına alır. Portal venlerde küçük miktarda olan total kan akışı, ön hipofiz hormonlarının salgısını denetlemek için görece bir kaç tane hipotalamik nörondan gelen son derece küçük miktardaki hipofiziyotrofik hormonların sistemik dolaşımda seyrelmeye uğramamasını sağlar. Bu da fizyolojinin genel bir ilkesi olan yapının işlevin belirleyicisi olduğu ve birlikte evrildikleri ifadesine mükemmel bir örnek oluşturur.

Düşük total kan akışına sahip görece birkaç tane ven içine hipofiziyotrofik faktörleri salan nöronların görece birkaç tane olması hipofiziyotrofik faktörlerin derişimini hızla artırır ve bu da ön hipofiz hormonlarının salınmasında daha büyük bir artışa yol açar (büyütme = amplifikasyon). Keza, genel dolaşıma giren hipofiziyotrofik hormonların toplam miktarı çok düşük olup bu da bu hormonların bedenin geri kalan kısmında istenmeyen etkilerde bulunmasını önler.

Çok sayıda hipofiziyotrofik hormon vardır, bunların her biri bir veya, en azından birisi için, iki ön hipofiz bezi hormonunun salgılanmasını etkiler. Konuyu sadeleştirmek için **Şekil 11.17** ve bu bölümün metni içinde sadece, insandaki fizyolojik rolleri tam olarak belgelenmiş hipofiziyotrofik hormonlara ait bilgiler özetlenmiştir.

Birçok hipofiziyotrofik hormon salgılanmasını denetlediği ön hipofiz bezi hormonuna göre adlandırılmıştır. Şöyle ki, AKTH (kortikotropin) salgılanması **kortikotropin-salıcı hormon (KSH)**, büyüme hormonu salgılanması **büyüme hormonu-salıcı hormon (BHSH)**, tiroit-uyarıcı hormon (tirotropin) salgılanması **tirotropin-salıcı hormon (TUH)** ve her iki lüteinleştirici hormon ve hem lüteinleştirici hormon hem follikül-uyarıcı hormon



Şekil 11.16 Ön hipofiz bezinden hormon salgılanması, hipotalamik nöronlardan salınan ve hipotalamo-hipofizer portal damarlarla ön hipofiz bezine ulaşan hipofiziyotrofik hormonlar tarafından denetlenir. Hipofiziyotrofik hormonlar ön hipofiz hücrelerini uyarır ve bunlar da hormonlarını genel dolaşıma salarlar.

olaya **iyodür tutulması** denir. Na^+ , Na^+/K^+ -ATPazlar tarafından hücrenin dışına gerisin geri pompalanır.

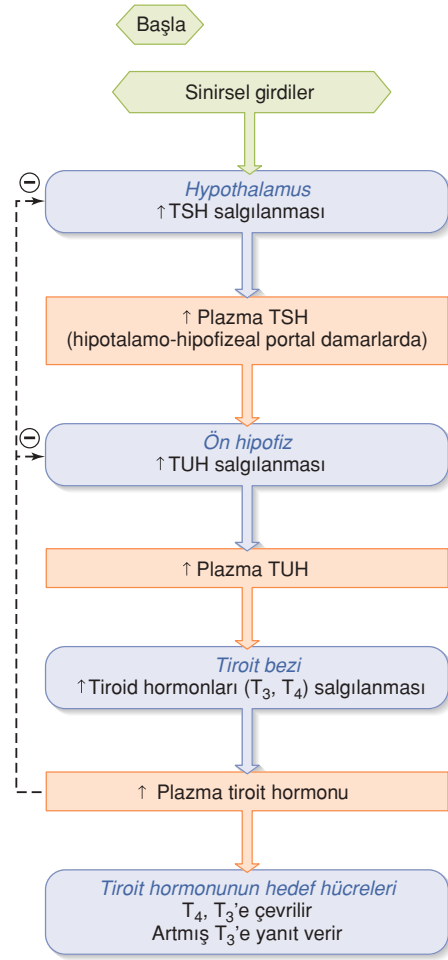
Eksi yüklü iyodür iyonları folikül epitel hücrelerinin apikal zarına sızar ve **pendrin** adı verilen bir integral zar proteininin varlığını gerektirdiğine inanılan bir işlerge ile kolloide taşınır (2. basamak). Pendrin sodyumdan bağımsız bir klorür/iyodür taşıyıcısıdır. Foliküllerdeki kolloid **tiroglobülin** adlı bir proteini büyük miktarda içerir. İyodürler bir kez kolloide girdiler mi folikül epitel hücrelerinin luminal yüzeyinde hızla iyoda okside edilir ve bu iyot daha sonra tiroglobülin içindeki tirozin kalıtlarının fenol halkalarına bağlanır (3. basamak). Tiroglobülinin kendisi ise foliküler epitel hücreleri tarafından sentez edilip kolloid içine ekzositozla salgılanır. İyodürleri okside etmek ve bunları kolloid içindeki tirozinlere bağlamaktan sorumlu enzime **tiroid peroksidaz** denilmekte olup bu da folikül epitel hücreleri tarafından sentez edilmektedir. İyot, tiroglobülinin içindeki bir tirozine iki konumdan birisi kullanılarak eklenebilir. Kendisine bir iyot bağlı tirozine **monoiyodotirozin (MIT)** denir; iki iyot bağlanmışta ürünün adı **diyiiodotirozin'dir (DIT)**. Bir molekül MIT veya DIT'in fenol halkası tirozinin geri kalan kısmından koparılıp atılır ve tiroglobülin molekülü üzerindeki bir diğer DIT'e kenetlenir (4. basamak). Bu tepkimeye de tiroid peroksidaz aracılık ediyor olabilir. İki DIT molekülü birbirine kenetlenmişse sonuç tiroksindir (T_4). Bir MIT ile bir DIT birbirine kenetlenmiş ise sonuç T_3 'dür. Dolayısı ile T_3 ve T_4 sentezini özgün yapan şey bu sentezin aslında, tiroid follikülleri içinde hücre dışı (koloidal) mesafede görülüyor olmasıdır.

En sonunda, tiroid hormonunun kana salgılanması için, foliküler epitel hücrelerinin kolloide bakan zarlarındaki uzantılar kolloidin bir bölümünü (iyotlanmış tiroglobülin ile birlikte) endositozla yutarlar (5. basamak). T_3 ve T_4 içeren tiroglobülin hücre içindeki lizozomlarla temas ettirilir (6. basamak). Tiroglobülinin proteolize uğraması T_3 ve T_4 'ü serbest bırakır ve bunlar daha sonra folikül epitel hücresinden intersitisyel sıvıya, oradan da kana sızar (7. basamak). Tiroidin follikülleri içinde, diyetle iyotun bulunmaması halinde bile tiroid hormonunu haftalarca sağlamaya yetecek kadar iyotlanmış tiroglobülin depolanmıştır. Bu depolama kapasitesi, tiroid bezini diğer endokrin bezleri arasında özgün bir konuma getirirse de aslında bu, çoğu hayvanın diyetlerindeki iyot alımının önceden kestirilemeyeşi nedeniyle geliştirilmiş dirimsel bir uyum olayıdır.

Şekil 11.21'de gösterilen olaylar fizyolojinin, "bölükler ve hücre zarları üzerinde denetimli bir malzeme alış-verişi vardır" genel ilkesinin önemli bir örneğini oluşturur. İyodürleri intersitisyel mesafeden alıp bir derişim farklanmasına karşı hücre zarını aşarak folikül hücresinin sitozolüne taşımak için bir pompa gerekirken, iyodürün sitoplazmadan kolloidal mesafeye dış akışına aracılık etmek üzere de pendrin gerekmektedir. Bu olay, tiroid bezine yoğunlaşacak çok düşük dozda radyoaktif iyot verilmesi ve bunun nükleer tıp taramasında görünür hale getirilmesiyle klinik olarak incelenir.

11.10 Tiroid İşlevinin Denetimi

Foliküler epitel hücrelerinin yukarıda anlatılmış olan tüm etkinlikleri esas olarak TUH tarafından uyarılır TUH da, daha önce gördüğümüz gibi TSH tarafından uyarılmaktadır. TUH üretiminin temel denetleme işlergesi T_3 ve T_4 'ün ön hipofiz bezi ve daha az ölçüde olmak üzere hipotalamus üzerine uyguladığı eksi



Şekil 11.22 TRH-TSH-tiroid hormonu dizisi. T_3 ve T_4 – simgesi ile işaret edildiği gibi eksi geribildirimle TSH ve TRH salgılanmasını inhibe eder.

geribildirim etkisidir (Şekil 11.22). Öte yandan TUH, sadece T_3 ve T_4 üretimini uyarmaktan daha fazla şey yapmaktadır. TUH, foliküler epitel hücrelerindeki protein sentezini; DNA replikasyonu ve hücre bölünmesini; ve foliküler epitel hücrelerinin protein sentezi için gereksinim duyduğu pürütlü endoplazmik retikulum ile diğer hücre aygıtlarının miktarlarını da arttırmaktadır. Dolayısı ile, tiroid bezi normalden daha fazla TUH derişimi ile karşılaşacak olursa **hipertrofiye** uğrayacak, yani büyüklüğünde artış olacaktır. Hangi nedene bağlı olursa olsun büyümüş bir tiroid bezine **guvatur** adı verilir. Guvatur, bu bölümün izleyen kısımlarında ve Bölüm 19'un Olgu Sunumu'nda anlatıldığı gibi, daha birçok nedene bağlı olarak da görülebilir.

11.11 Tiroid Hormonunun Etkileri

Tiroid hormonu almaçları, dağılımları daha sınırlı olan diğer birçok hormonun almaçlarından farklı olarak bedendeki hücrelerin çoğunun çekirdeklerinde bulunur. Yani, T_3 'ün etkileri çok geniş olup birçok organ ve dokuyu etkiler. Steroid hormonlar gibi, T_3 , gen transkripsiyonu ve protein sentezini uyarak etkisini gösterir.

TABLO 11.5 Büyüme Hormonunun Ana Etkileri

- I. Büyümeyi teşvik eder; kemik ve diğer dokulardaki öncül hücreleri farklılaşma ve hücre bölünmesini uyaran insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) salgılama yönünden indükte eder. karaciğeri, IGF-1 salgılaması yönünden de uyarır.
- II. Baskın olarak kasta olmak üzere protein sentezini uyarır.
- III. Anti-insülin etkileri (özellikle yüksek derişimlerde):
 - A. Adipositleri, kana yağ asitleri salmak üzere trigliserid yıkımını indükte eden uyarılara daha fazla yanıt verir hale getirir.
 - B. Glükoneogenezi uyarır.
 - C. Daha yüksek kan glükoz derişimleri ile sonuçlanmak üzere insülinin, glükozun yağ dokusu ve kas hücreleri tarafından yakalanmayı uyarma becerisini azaltır.

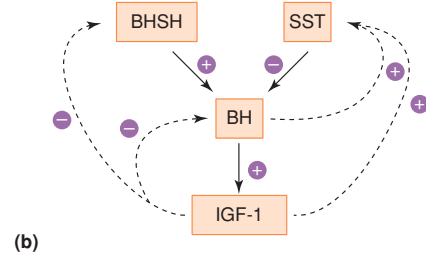
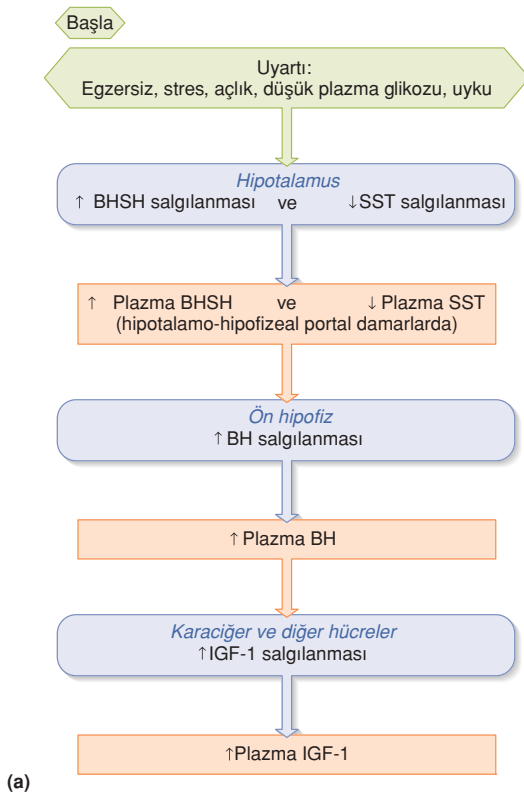
kısmen, yağ dokusu hücrelerinde depolanmış trigliseridlerin yıkımını kolaylaştırıp daha sonra kana yağ asitleri salarak gösterir. Karaciğerde glükoneogenezi de uyarmakta ve insülinin, glükozun hücreler içine taşınmasını teşvik etme becerisini inhibe etmektedir. Dolayısı ile büyüme hormonu dolaşımdaki enerji kaynaklarını artırıcı eğilim gösterir. Bu nedenle, kullanılabilir enerji miktarını arttıran egzersiz, stres veya açlık gibi hallerin yararlı oluşu ve kana büyüme hormonu salgılamasının uyarılması ile sonuçlanması şaşırtıcı değildir. Büyüme hormonunun metabolik etkileri tüm yaşam boyunca önem taşır, kemik büyümesinin son bulmasının ardından erişkinlik döneminde de uzun süre devam eder. **Tablo 11.5** büyüme hormonunun ana etkilerinden bazılarını özetlemektedir.

Şekil 11.28 büyüme hormonunun salgılanmasının denetlenmesini göstermektedir. Kısaca ele alırsak, denetim sistemi hipotalamus tarafından salgılanan iki hormonla işe başlar. Büyüme

hormonu salgılanması büyüme hormonu-salıcı hormon (BHSH) tarafından uyarılıp somatostatin (SST) tarafından inhibe edilir. Çoğu kez birbirleriyle 180 derece ters evrelerinde olan (yani birisi yüksek iken diğer düşüktür) bu iki işaret arasındaki değişikliklerin bir sonucu olarak büyüme hormonu salgılanması nöbet tarzı patlamalar halindedir ve çarpıcı bir günlük ritim gösterir. Günün büyük bir bölümünde büyüme hormonu ya hiç salgılanmaz veya pek az salgılanırsa da stres, hipoglisemi ve egzersiz gibi bazı uyarılarla patlamalar uyandırılabilir. Bunun aksine, bir kişi uykuya daldıktan 1-2 saat sonra, bir veya daha fazla sayıda, uzun patlamalar halinde salgılanma görülebilir. Büyüme hormonu ve IGF-1'in hipotalamus ve ön hipofiz bezi üzerine uyguladığı eksi geribildirim denetimi Şekil 11.28'de özetlenmiştir.

Hipotalamik denetlemeye ek olarak çeşitli hormonlar ve özellikle cinsiyet steroidleri, insülin ve tiroit hormonları, büyüme hormonunun salgılanmasını etkiler. Bütün bu girdilerin net sonucu, büyüme hormonunun salgılanma hızının ergenlik döneminde (büyümenin en hızlı olduğu dönemdir) en yüksek olması, bunu, çocuklardaki hızın izlemesi ve erişkinlerde en düşük değerlerin görülmesidir. Yaşlanmaya eşlik eden büyüme hormonu salgılanmasındaki azalma kısmen, yağsız beden ve kemik kütleindeki azalma, yağ dokusunda genişleme ve kişilerin yaşlanması ile görülen derideki incelmeden sorumludur.

Rekombinan DNA teknolojisi ile üretilen insan büyüme hormonuna kolayca erişebilme, büyüme hormonu eksikliğine bağlı boy kısalığı olan çocukların tedavisini büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. Büyüme hormonu eksikliği bulunmayan kısa boylu çocuklara, kas kütlelerini artırma amacıyla atletlere ve büyüme hormonu ile ilintili ihtiyarlık değişikliklerini geri döndürme için yaşlılara büyüme hormonu uygulanması konusunda günümüzde zıt görüşler bulunmaktadır. Tablo 11.5'in incelenmesi ile iyice anlaşılması gereken bir husus, diğer her yönden sağlıklı bir kişiye (örneğin bir sporcuya) BH uygulanmasının çok ciddi yan



Şekil 11.28 Büyüme hormonu (BH) ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) salgılanmasını denetleyen hormonal yollar. (a) Çeşitli uyarılar BSHH salgılanmasını arttırıp SST salgılanmasını azaltarak BH ve IGF-1 derişimlerini arttırabilir. (b) BH ve IGF-1 salgısının geribildirimli denetimi BSHH ve BH'nın inhibisyonu (- simgesi) ve SST'nin uyarılması (+ simgesi) ile başlar. BH'un, BSHH'nın kısa-halka inhibisyonunun varlığı insanda kesinleşmemiştir. Şekilde, dizide yer almayan ve fakat hipotalamus ve/veya ön hipofiz bezi üzerine olan etkiler yoluyla büyüme hormonu salgılanmasını etkileyen birçok hormon (örn., tiroit hormonu ve kortizol) gösterilmemiştir

SIRA SİZDE

- Plazma glükoz derişimini önemli derecede arttıracak derecede damar yoluyla yüksek derişimde glükoz çözeltisi infüzyonu yapılan bir kişide plazma BH derişimleri ne olacaktır?

Yanıtı bölüm sonunda bulabilirsiniz.

3. Paratiroid hormonun salgılanmasını ne denetler ve bu hormonun ana etkileri nelerdir?
4. 1,25-(OH)₂D'nin oluşması ve etkisini anlatınız. Paratiroid hormonu bu hormonun üretilmesini nasıl etkiler?

KISIM F ANAHTAR DEYİMLER

11.20 Ca²⁺ Homeostazının Eylemcil Noktaları

hidroksiapatit	hidroksiapatit
mineralizasyon	mineralizasyon
osteoid	osteoid

11.21 Hormonal Denetimler

kalsitonin	vitamin D
paratiroid bezi	vitamin D (ergokalsiferol)
paratiroid hormonu (PTH)	vitamin D (kolekalsiferol)

11.22 Metabolik Kemik Hastalıkları

hiperkalsemi	hipokalsemi
--------------	-------------

KISIM F KLİNİK DEYİMLER

11.22 Metabolik Kemik Hastalıkları

birincil hiperparatiroidizm	osteomalasi
birincil hipoparatiroidizm	osteoporoz
bisfosfonatlar	PTH-ilintili peptid (PTHrp)
hipokalsemik tetani	raşitizm
ikincil hiperparatiroidizm	seçici östrojen almaç modülatör-leri (SERM'ler)
malignitenin humoral hiperkal-semisi	yalancı-hipoparatiroidizm

BÖLÜM 11

Klinik Olgu Ağızda Ağrı, Uyku Apnesi ve Ellerinde Sunumu: Büyüme Olan 35 Yaşında Bir Erkek



35 yaşındaki erkek hasta diş hekimine kronik ağız ağrısı ve baş ağrısı yakınmaları ile baş vurmuştur. Bakının ardından diş hekimi hastanın alt çenesinin irileşmiş görünümde olduğunu, dişler arasındaki boşlukların arttığını ve dilde kalınlaşma ve irileşme bulunduğunu düşünmüştür. Diş hekimi hastayı bir hekime göndermiştir. Hekim, alt çene ve dilde büyüme, el ve ayak parmaklarında genişleme ve çok boğuk bir sesin varlığını saptamıştır. Hasta sesinin son birkaç yıldır boğuklaştığını ve çok dar

geldiği için artık nikah yüzüğünü takamadığını söylemiştir. Hastanın boyu ve kilosu normal sınırlar içindedir. Kan basıncı anlamlı derecede yüksek olup keza açlık kan glikoz derişimi de anlamlı derecede yüksektir. Hasta, aşırı horlaması ve uyku apnesi nedeniyle artık eşinin kendisi ile aynı odada uyuyamadığını da belirtmiştir. Bu işaret ve belirtilere dayanarak hekim hastayı bir endokrin hastalıkları uzmanına göndermiş, o da bu çeşitli belirtilerin nedenini aydınlatmak için hastadan bir dizi test yaptırmasını istemiştir.

Genişlemiş kemikler ve yüz hatları bir **akromegali** (Elence *akros*, "uç", "aşırı" veya "ekstremit" ve *megalos*, "iri" anlamına gelmektedir) olasılığını telkin etmekte olup bu hastalık kanda aşırı büyüme hormonu ve IGF-1 derişimlerinin varlığı ile karakterizedir. Bu durum yapılan kan testinin, her iki hormonun çok yüksek derişimde bulunduğunu göstermesi ile onaylanmıştır. Bu sonuçlara dayanarak, ön hipofiz bezinde olası bir uru aramak için bir MRI tarama istenilmiştir. Sella tursikada, büyüme hormonu-salgılayan tümör olasılığı ile bağdaşan 1,5 cm'lik bir kütle keşfedilmiştir. Hasta normal boyda olduğu için tümörün, epifiz plaklarının kapanması nedeniyle boy atmanın durduğu buluş çağından sonraki herhangi bir zamanda geliştiği sonucuna varılmıştır. Şayet ur buluş çağından önce gelişmiş olsaydı bu kişinin, büyüme hormonu ve IGF-1'in büyümeyi-teşvik edici etkileri nedeni ile normalden oldukça daha uzun olması beklenirdi. Bu gibi kişiler hipofizer devler olarak bilinir ve bu tabloya **devleşme (jigantizm)** denir. Birçok durumda,

Şekil 11.33'de gösterildiği gibi hastada hem jigantizm vardır ve hem daha sonra akromegali gelişir.

Kana fazla miktarda büyüme hormonu süregen (kronik) şekilde salgılandığında akromegali ve jigantizm görülür. Hemen tüm olgularda akromegali ve devleşmenin nedeni, kan IGF-1 derişiminde artışla sonuçlanmak üzere çok yüksek hızda büyüme hormonu salgılayan ön hipofiz bezinin iyi huylu (kanseroz olmayan) urlardır (**Şekil 11.34**). Bu tümörler anormal bir doku olduğu için, IGF-1 gibi normal eksi geribildirim inhibitörleri tarafından yeterince süprese edilemediğinden büyüme hormonu derişimleri yüksek kalmaya devam eder. Bu tümörler tipik olarak çok yavaş büyürler ve buluş çağından sonra meydana gelecek olurlarsa hastanın kendisinde birşeylerin yanlış gittiğini fark etmesinden evvel



Şekil 11.33 Jigantizm ve akromegalisi olan bir kişinin görünümü.

—Devam ediyor

Akyuvar ve trombositler tarafından işgal edilen hacim genellikle gözardı edilecek kadar küçük olması nedeniyle plazma hacmi, kan hacmi ile alyuvar hacmi arasındaki farka eşittir; dolayısı ile 70 kg ağırlığında bir kişide,

$$\text{Plazma hacmi} = 5,5 \text{ L} - 2,5 \text{ L} = 3,0 \text{ L olur.}$$

Plazma

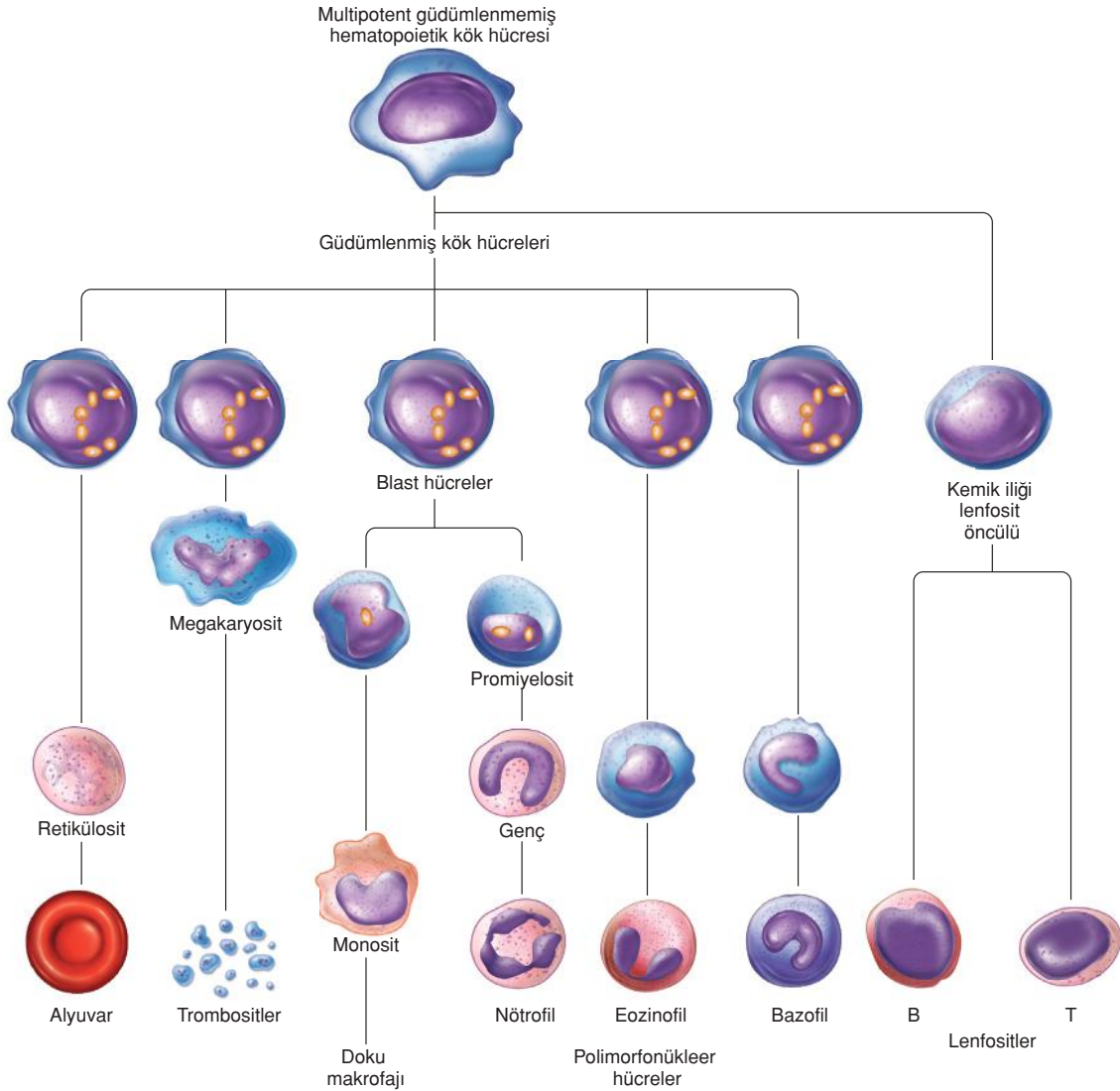
Plazma suda çözünmüş çok büyük sayıda organik ve inorganik maddelerden oluşmuştur. Plazmada çözünmüş ana maddelerin adları ve bunların tipik derişimleri Ek C'de sunulmaktadır.

Ağırlık olarak plazma solütlerinin en büyük bölümünü **plazma proteinleri** oluşturur. Bunların, hücre dışı sıvının kapillerler içine emilmesini kolaylaştıran osmotik basıncı oluşturmada rolü bu bölüm Kısım C'sinde anlatılmıştır. Bunlar **albüminler, globülinler** ve **fibrinojen** olarak üç geniş grup halinde sınıflandırılabilir. Bunların ilk ikisinin birçok işlevi örtüşmekte olup bu işlevler bu kitap boyunca ilgili kısımlarda tartışılmaktadır. Üç plazma protein grubundan en bol bulunanı albüminlerdir, kara-

ciğerde sentez edilirler. Fibrinojen, pıhtılaşmada görev yapar ve bu bölümün Kısım F'sinde ayrıntılı olarak tartışılacaktır. **Serum**, plazmanın pıhtılaşmaya katılan fibrinojen ve diğer proteinlerin uzaklaştırılması ile geride kalan kısmıdır. Plazma, proteinlere ek olarak besin maddeleri, metabolik artık ürünler, hormonlar ve Na^+ , K^+ , Cl^- ve diğerleri dahil çeşitli mineral elektrolitler içerir.

Kan Hücreleri

Kan hücrelerinin tümü, farklı kan hücrelerinden herhangi birisine dönüşebilen öncülleri (ata-hücreleri) verme becerisine sahip, farklılaşmamış, **multipotent hematopoietik kök hücreleri** adlı hücrelerin yaptığı tek bir hücre popülasyonundan gelmektedir (**Şekil 12.2**). Multipotent bir kök hücresi bölündüğü zaman bunun ilk çatallanan dalı ya lenfositlere gidecek kemik iliğinin lenfosit öncül (prekürsör) hücrelerini veya diğer çeşitlerin (varyete) tümünün öncülleri olan "güdümlenmiş" (komitted) kök hücrelerini verir. Güdümlenmiş kök hücreleri, örneğin alyuvarlar (eritrositler) gibi sadece tek bir yol boyunca farklılaşırlar.



Şekil 12.2 Kan hücrelerinin kemik iliğinde üretilmesi. Resimde sunulan birçok hücre tipinin adları metin içinde anlatılmamaktadır.

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

