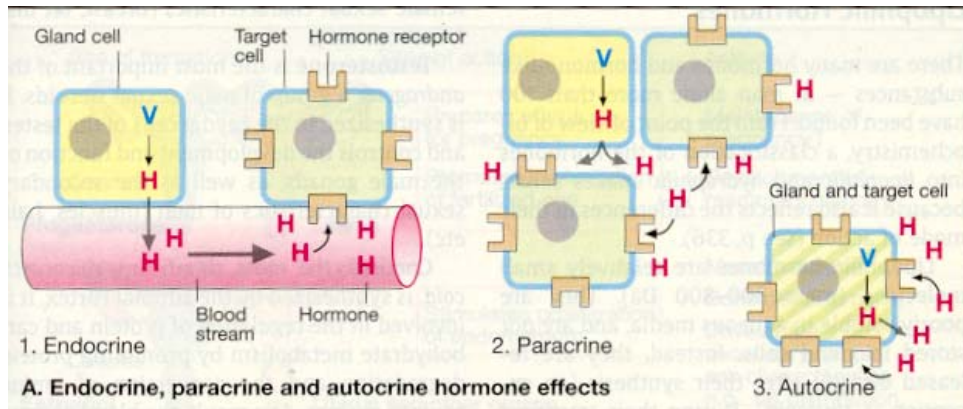
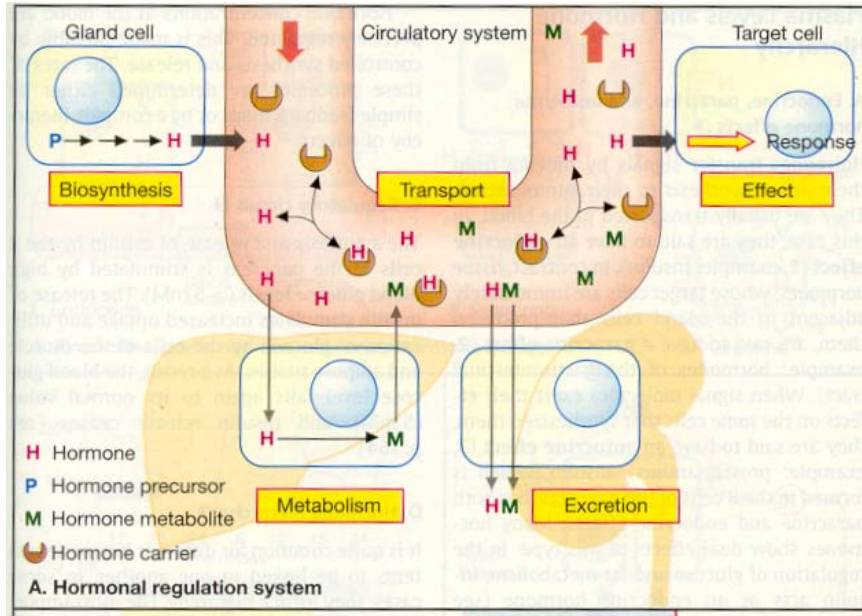


HORMONLAR

Hormon tanımı ve hormonların temel özellikleri

Hormon terimi, yunanca kökenden gelmektedir; uyarmak, canlandırmak anlamındadır. Hormonlar, klasik anlamda, endokrin organlar diye bilinen hipofiz, böbrek üstü bezleri, tiroit, paratiroid, gonadlar gibi kanalsız iç salgı bezlerinde sentez edilen ve kanla taşınarak gittikleri belli hedef doku hücrelerinde etki gösteren organik bileşiklerdir.

Klasik hormon tanımına uymayan, fakat hormon etkisi gösteren bileşikler de vardır: **Hipotalamik düzenleyici hormonlar**, hipotalamusta sentez edilirler, hipofizer portal sistem vasıtasıyla taşınırlar ve kısa mesafedeki hipofizin sekretuar hücrelerini etkilerler. **Antidiüretik hormon (ADH)** ve **oksitosin**, hipotalamusta sentez edilirler, nöronlarla hipofize taşınırlar ve gerektiğinde salgılanmak üzere burada depolanırlar. **Prostaglandinler**, hemen hemen tüm dokularda sentezlenirler, yakında ve uzakta etkili olurlar. **Gastrin, sekretin, somatostatin** gibi bazı hormonlar gastrointestinal sistemin spesial hücrelerinde sentezlenirler, lokal diffüzyonla parakrin etki gösterirler. **Anjiotensin**, karaciğer kökenli prekürsörden spesifik enzimatik etki ile oluşur:



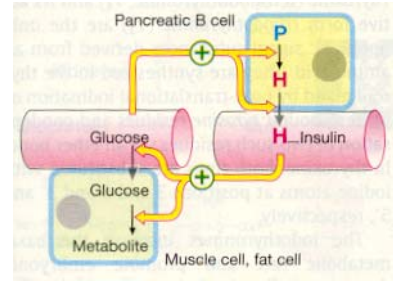
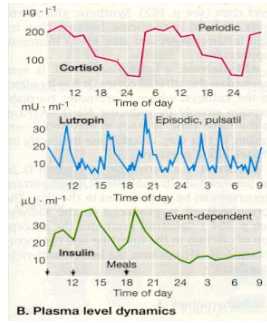
Hormonların kimyasal yapıları heterojendir. Tirotropin salıverici hormon (TRH, TRF) ve diğer hipotalamus hormon veya faktörleri, adrenokortikotropik hormon (ACTH,

kortikotropin) ve diğer hipofiz ön lop hormonları, antidiüretik hormon (ADH, vazopressin), oksitosin, insülin, glukagon, parathormon, kalsitonin, hormon olarak kabul edilen gastrointestinal polipeptitler, **peptit veya protein yapısında hormonlardır**. Katekolaminler (adrenalin, noradrenalin, dopamin), tiroit hormonları (tiroksin, triiyodotironin), **amino asit türevi hormonlardır**. Glukokortikoidler (kortizol, kortizon), mineralokortikoidler (aldosteron), cinsiyet hormonları (östrojenler, progesteron, testosteron), **steroid yapıda hormonlardır**. Prostaglandinler, lökotrienler, tromboksanlar, **eikozanoid yapıda hormonlardır**.

Hormonların, biyolojik etkinlikleri için düşük konsantrasyonları yeterlidir; serumda nmol, pmol düzeylerinde bulunurlar; serum düzeyleri ancak çok hassas metotlarla ölçülebilir. Serum hormon düzeyini ölçmek için sık kullanılan bir metod RIA'dır.

Hormonların hepsi uyarıcı değildir; bazıları inhibitör etkilidir. Örneğin somatostatin, diğer bazı hormonların sekresyonunu azaltır; epinefrin (adrenalin), bazen stimulator bazen inhibitör etkilidir.

Hormonların sekresyon hızı sabit değildir; hormona duyulan gereksinim ve hormonun inaktivasyon hızı ile düzenlenir:



Hormonların bazıları depolanma özelliği gösterir. Katekolaminler (adrenalin ve noradrenalin), adrenal medulla ve sinir uçlarında hormon-kromogranin a-ATP kompleksi şeklinde depolanırlar; tiroit hormonları, tiroit bezinde depolanırlar. *Steroid hormonlar depolanma özelliği göstermezler*.

Hormonlar, dolaşımda serbest veya transport proteinlere bağlı olarak bulunurlar; peptit yapıda hormonlar ve katekolaminler serbest formdadırlar, steroidler ve tiroit hormonları transport proteinlere bağlı olarak taşınırlar. Hormonun sadece serbest formu biyolojik olayları regüle edebilir.

Hormonların bazı etkileri, büyüme faktörleri, histamin, serotonin gibi bazı biyolojik aktif maddeler tarafından gösterilebilir ki endokrin organlardan salgılanmayan fakat hormon etkisi gösteren böyle maddeler **doku hormonları** olarak adlandırılırlar.

Hormonların başlattıkları yanıt uzun sürelidir; hormon ortadan kaybolduktan sonra da devam eder.

Hedef dokuların hormona fizyolojik yanıtı, yaş ve genetik yapıya bağlıdır.

Hormonların hekimlik yönünden önemi

Hormonlar, metabolizmanın, su ve elektrolit alış verişinin, büyümenin, seksüel gelişimin ve seksüel fonksiyonların regülatörleri olarak hayati öneme sahiptirler. Hormonların yokluk, azlık ve fazlalıkları çeşitli hastalık belirtilerine yol açar; bazılarının yokluğu ölüme neden olur. Bu nedenle hekimlikte bir endokrin organın hipofonksiyonunu veya bir hormonun eksikliğini zamanında saptayarak eksik hormonu yerine koymak (replasman tedavisi) önemlidir.

Bir endokrin organın hiperfonksiyonu da hastalık belirtilerine neden olabilir

Hormon üretiminde patoloji, kandaki hormon miktarının veya karakteristik hormon yıkılım ürünlerinin kantitatif tayini ile saptanabilir. Ayrıca kan plazmasındaki inorganik veya organik maddelerin normal konsantrasyonlarında değişiklik de ilgili maddenin metabolizması üzerine etkili hormonun etkisindeki patolojileri tanımaya yardımcı olur.

Bir hormonun azlığında veya yokluğunda, buna karşı gelen hayvansal organdan saf halde hazırlanan hormonun verilmesi suretiyle tedavi mümkündür. Bu durumda genellikle hayat boyunca süren devamlı tedavi yapılması gerekir. Hormon tedavisinde, protein yapısındaki hormonların parenteral yani enjeksiyon gibi sindirim yolu dışı bir yoldan verilmesi zorunluluğu vardır; çünkü, protein yapısındaki hormonların ağız yoluyla alınması halinde, sindirim kanalında parçalanmaları ve emilmemeleri söz konusudur.

Evci hayvanlarda verim kabiliyetinin ve büyüme hızının önemli ölçüde artması, endokrin sistem aktivitesinin yüksekliği ile paralel seyreder.

Hormonların salgılandıkları yere göre sınıflandırılmaları

1) Hipotalamus hormonları

Supraoptik paraventricüler çekirdekte oluşanlar: Antidiüretik hormon (ADH, vazopressin), Oksitosin (pitosin). ADH ve oksitosin, hipotalamusun supraoptik paraventricüler çekirdeğinde oluştuktan sonra nörofizin denilen taşıyıcı proteinlere bağlanırlar, aksonlar boyunca hipofiz arka lobuna taşınırlar ve gerektiğinde salıverilmek üzere burada depolanırlar.

Adenohipofiz hormonlarının sekresyonunu düzenleyen hormon veya faktörler: Kortikotropin salıverici hormon (CRH, CRF), Tirotropin salıverici hormon (TRH, TRF), Follikül stimüle edici hormonu salıverici hormon (FSHRH, FSHRF), Lüteinize edici hormonu salıverici hormon (LHRH, LHRF), Büyüme hormonu salıverici hormon (GHRH, GHRF), Büyüme hormonu salıverilişini inhibe edici hormon (somatostatin), Prolaktin salıverilişini stimüle edici hormon (PRH, PRF), Prolaktin salıverilişini inhibe edici hormon (PIH, PIF), MSH salıverilişini stimüle edici hormon (MSHSH), MSH salıverilişini inhibe edici hormon (MIH, MIF).

2) Hipofiz hormonları

Ön lop hormonları: Gonadotropinler [Follikül stimüle edici hormon (FSH), Lüteinize edici hormon (LH), Prolaktin (PRL, LTH)], Adrenokortikotrop hormon (ACTH), Tiroit stimüle edici hormon(TSH), Büyüme hormonu (GH, STH).

İnsan koryonik gonadotropin (hCG), gebelikte plasentadan salgılanan bir gonadotropik hormondur.

Orta lop hormonu: Melanosit stimüle edici hormon (MSH).

Arka lop hormonları: Antidiüretik hormon (ADH, vazopressin) ve Oksitosin (pitosin).

3) Epifiz (pineal bez) hormonu: Melatonin.

4) Timus hormonları: Timik hormonlar.

5) Tiroit hormonları: Tiroksin (T₄), triiyodotironin (T₃), Kalsitonin.

6) Paratiroit hormonu: Parathormon (PTH, PH). Paratiroit hormonu ve kalsitonin, hormon olarak da kabul edilen 1,25-dihidroksikolekalsiferol (Aktif vitamin D₃) ile birlikte kalsiyum ve fosfor metabolizmasını etkileyen hormonlar olarak bilinirler.

7) Pankreas hormonları: İnsülin, glukagon.

8) Böbrek üstü bezi (sürrenal) hormonları

Korteks hormonları: Glukokortikoidler [Kortizon, Kortizol (Hidrokortizon), Kortikosteron], Mineralokortikoidler (aldosteron), Sürrenal korteks androjenleri [Androstenedion, Dehidroepiandrosteron (DHEA)].

Medülla hormonları: Katekolaminler [Adrenalin (Epinefrin), Noradrenalin (Norepinefrin)].

9) Cinsiyet bezleri hormonları

Erkek cinsiyet hormonları: Androjenler (Testosteron, Dehidroepiandrosteron (DHEA), Androstenedion).

Dişi cinsiyet hormonları: Östrojenler [Östradiol (E_2), Östriol (E_3)], Gestajenler (Progesteron).

10) Doku hormonları: Eikozanoidler, gastrin, sekretin, kolesistokinin-pankrezimin (CCK-PZ) gibi bazı gastrointestinal polipeptidler.

Hormonların kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmaları

1) Peptid veya protein yapısındaki hormonlar: Hipotalamus hormonları, hipofiz ön lop ve arka lop hormonları, pankreas hormonları, parathormon, kalsitonin, hormon olarak kabul edilen gastrointestinal polipeptidler.

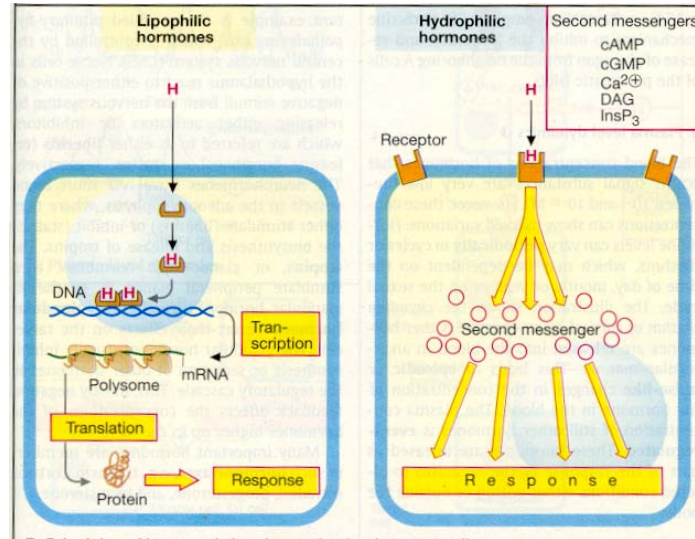
2) Amino asit türevi hormonlar: Adrenal medülla hormonları (Katekolaminler), tiroit hormonları (T_4 ve T_3)

3) Steroid hormonlar: Adrenal korteks hormonları (Kortikosteroidler), cinsiyet hormonları.

4) Eikozanoidler: Prostaglandinler, lökotrienler, tromboksanlar.

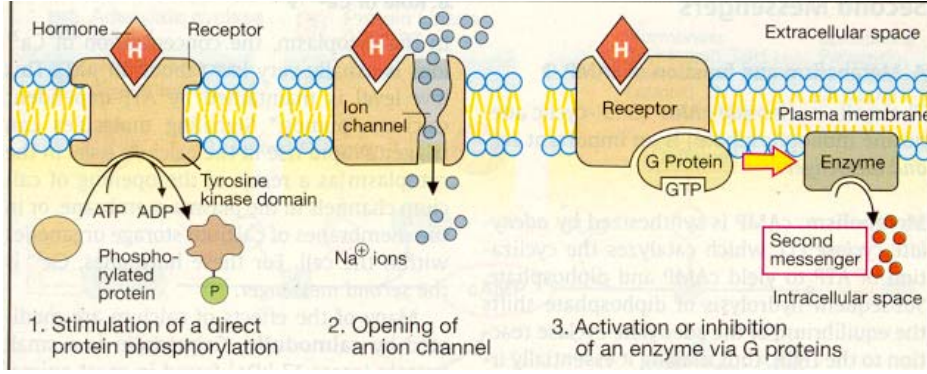
Hormonların etki mekanizmalarına göre sınıflandırılmaları

Bazı hormonlar, etkilerini hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak gösterirler; bazı hormonlar ise nükleer düzeyde veya gen aktivasyonu suretiyle gösterirler:

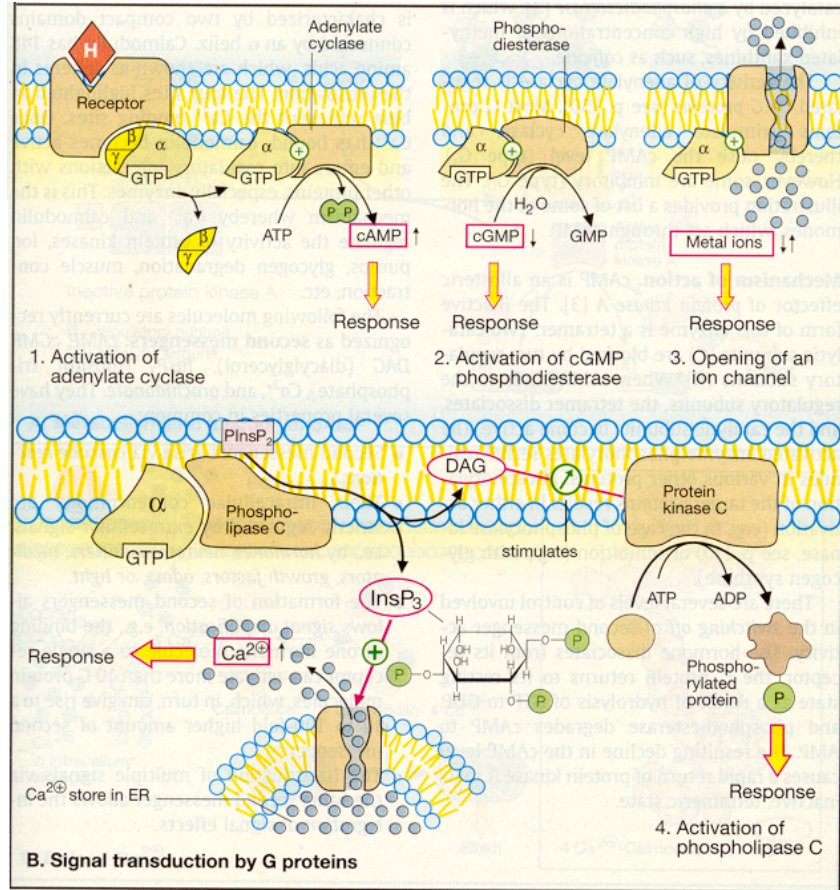


Etkilerini hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak gösteren hormonlar

Etkilerini hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak gösteren hormonların etkileri çeşitli şekillerde ortaya çıkar:

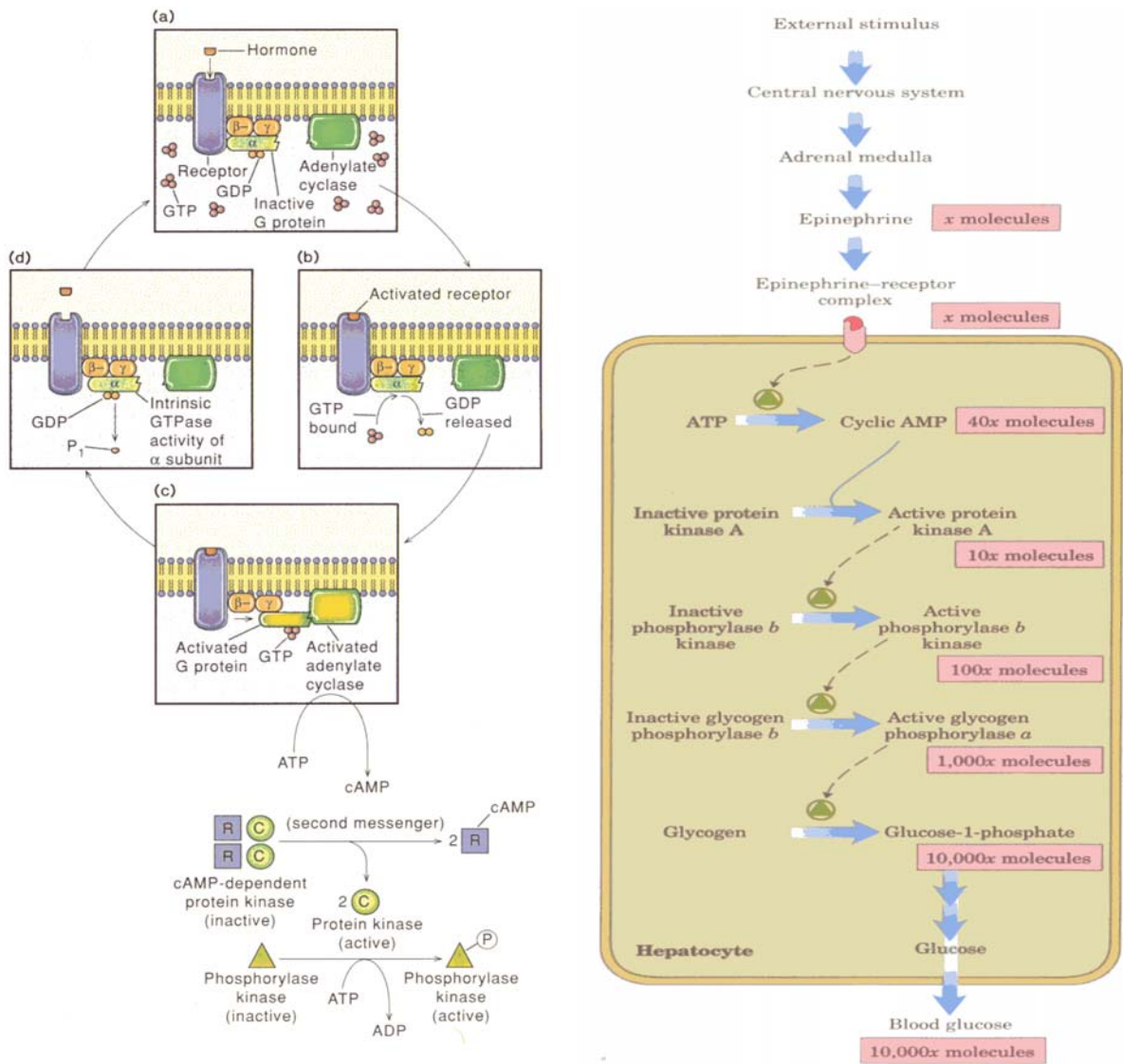
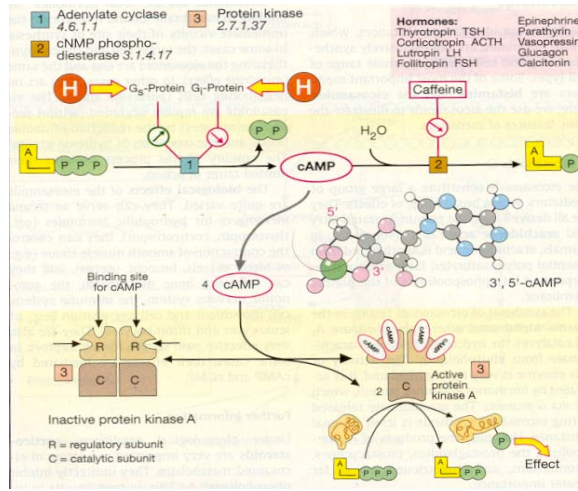


Etkilerini hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak gösteren hormonların bazıları intrasellüler ikinci haberci olarak cAMP üzerinden etkili olurlar, bazıları intrasellüler ikinci haberci olarak Ca^{2+} üzerinden etkili olurlar. cAMP ile Ca^{2+} ilişkisi de gösterilmiştir; cAMP, mitokondri gibi hücre içi Ca^{2+} depolarından sitozole Ca^{2+} mobilize eder; dolayısıyla adenil siklazı aktive eden bazı hormonlar cAMP üzerinden etkili oldukları gibi Ca^{2+} üzerinden de etkili olurlar. Etkilerini hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak gösteren hormonların bazılarının ise intrasellüler ikinci habercisi kesin değildir. Ancak, bu hormonların etkilerinin ortaya çıkmasında, G proteinler denen proteinler önemli rol oynar:



Intrasellüler ikinci haberci olarak cAMP üzerinden etkili olan hormonlar

ACTH, TSH, FSH, LH, ADH, parathormon, kalsitonin, glukagon ve katekolaminler, intrasellüler ikinci haberci olarak cAMP üzerinden etkili olurlar:

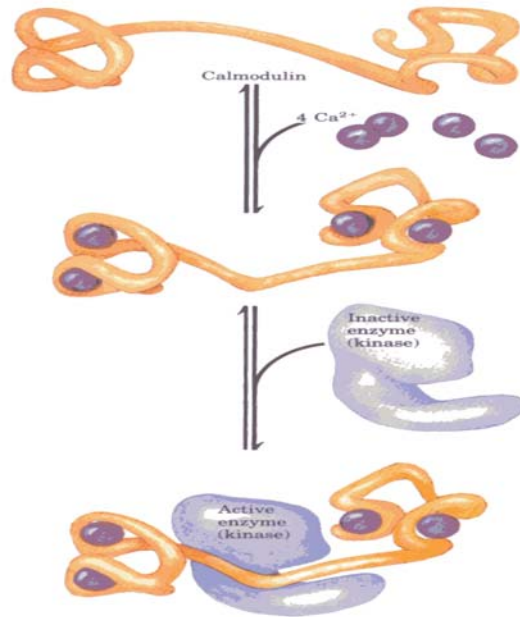
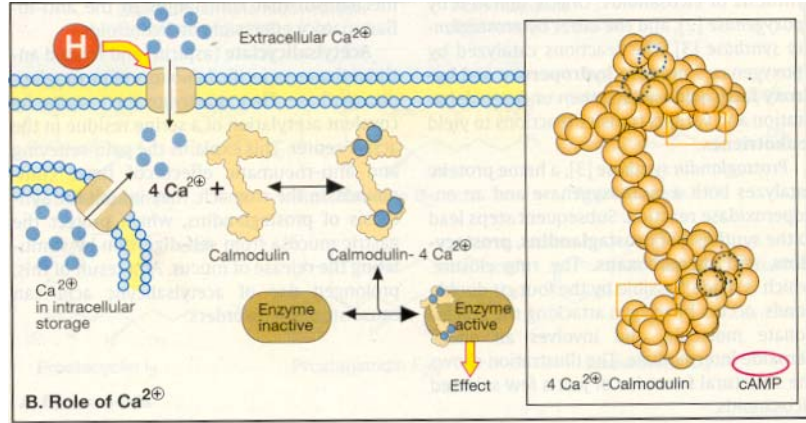


cAMP üzerinden etkili olan hormon, hedef hücreye gelir ve hedef hücrenin plazma membranındaki spesifik reseptörlerle birleşir. Hedef hücre plazma membranındaki **adenilat siklaz** enzimi aktive olur. Aktif adenilat siklaz, Mg^{2+} varlığında ATP'den cAMP oluşturur. cAMP, hormonal etki oluşturmak üzere ikinci haberci olarak hücre içine girer. Hücre içine

giren ikinci haberci cAMP, kendine özgü protein kinazları aktive eder. Aktif protein kinaz, enzim ve transport proteinleri gibi sellüler substratları fosfatlayarak aktifler. Aktif son enzim etkisiyle ilgili reaksiyon yürür ve böylece hormona özgü biyolojik etkiler ortaya çıkmış olur.

İkinci haberci olarak Ca^{2+} üzerinden etkili hormonlar

ADH (vazopressin), glukagon, katekolaminler, TRH, GRH, intrasellüler ikinci haberci olarak Ca^{2+} üzerinden etkili olurlar:



İntrasellüler ikinci haberci olarak Ca^{2+} üzerinden etkili olan hormonun uyarısıyla ekstrasellülerden intrasellülere Ca^{2+} geçişi olur veya intrasellüler Ca^{2+} depolarından sitozole Ca^{2+} mobilizasyonu olur ve böylece intrasellüler Ca^{2+} konsantrasyonu artar. İntrasellülerde artan Ca^{2+} , kalmodulin denen reseptör proteinle birleşir. Oluşan kompleks, ilgili Ca^{2+} bağımlı enzimin aktivitesini modifiye etmek üzere enzim ile etkileşir. Kalsiyuma bağımlı protein kinaz, adenilat kinaz, $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}\text{ATPaz}$, Ca^{2+} /fosfolipid bağımlı protein kinaz, glikojen sentaz, gliserol-3-fosfat dehidrojenaz, pirüvat kinaz gibi enzimlerin etkili olduğu metabolik olaylar etkilenir.

İntrasellüler ikinci habercisi kesin olmayan hormonlar

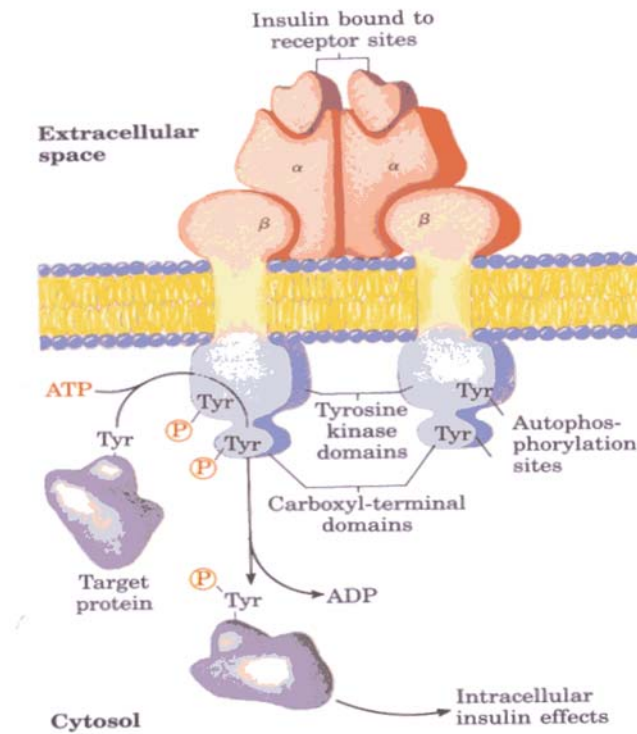
İnsülin benzeri büyüme faktörleri, prolaktin, oksitosin, insülin gibi bazı hormonlar için intrasellüler ikinci haberci kesin değildir. İntrasellüler ikinci haberci olarak cGMP, diaçilgliserol (DAG), inozitol-1,4,5-trifosfat (InsP_3) tartışılmaktadır:

cGMP, ince bağırsaklar, kalp, kan damarları, beyin ve böbreğin toplayıcı kanallarındaki bazı hücrelerde intrasellüler ikinci haberci olarak fonksiyon görür.

Diaçilgliserol, membrana bağlı Ca^{2+} bağımlı enzim olan protein kinaz C'yi aktifleyerek intrasellüler ikinci haberci olarak görev görür. *Protein kinaz C, spesifik hedef proteinlerin serin ve treonin kalıntılarını fosforiller ve katalitik aktivitelerini değiştirerek hücrenin hormona yanıtını oluşturur.*

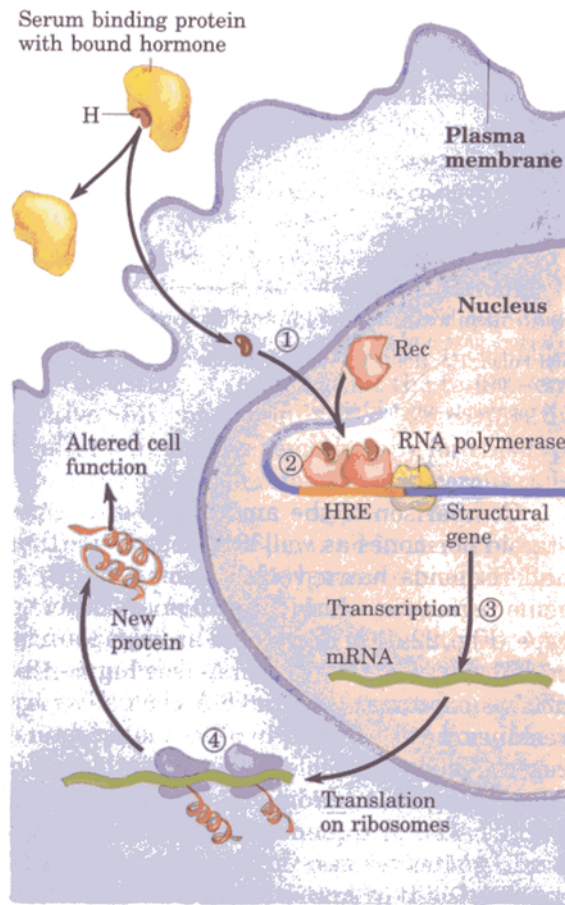
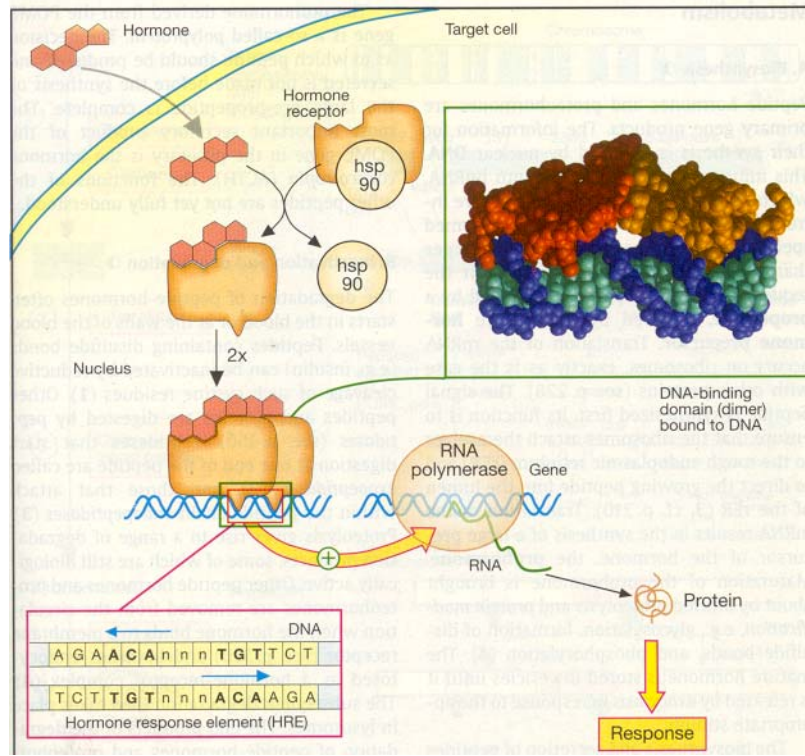
İnozitol-1,4,5-trifosfat, plazma membranında fosfolipaz C etkisiyle oluşur; plazma membranından endoplazmik retikulumda diffüze olur; endoplazmik retikulumda spesifik reseptörlere bağlanır ve Ca^{2+} kanallarını açarak depo Ca^{2+} 'un sitozole geçmesine neden olur; sitozolik Ca^{2+} konsantrasyonu 100 kat artarak yaklaşık 10^{-8}M 'dan 10^{-6}M 'a yükselir ki bunun bir etkisi protein kinaz C aktivasyonudur.

İnsülin reseptörünün kendisi bir protein kinazdır; ATP'den bir fosfat grubunu tirozin kalıntılarının hidroksil gruplarına transfer edebilir. İnsülin reseptörü, plazma membranının dış yüzünden dışarı uzanan iki idantik α zinciri ve sitozolik yüzdeki karboksil uçları ile membranı geçen iki β zincirine sahiptir. α zincirleri insülin bağlayan bölge içerir; β zincirleri tirozin kinaz bölgesi içerir. α zincirlerine bağlanan insülin, β zincirlerinin tirozin kinaz aktivitesini aktive eder. Tirozin kinaz, önce β zincirinde, kritik tirozin kalıntılarında kendini fosforiller; bu otofosforilasyon sonunda enzim, başka membran veya sitozol proteinlerini fosforillemek için aktive olur; hedef proteinlerin fosforillenmesinden sonra intrasellüler insülin etkileri ortaya çıkar:



Etkilerini nükleer düzeyde veya gen aktivasyonu suretiyle gösteren hormonlar

Etkilerini nükleer düzeyde veya gen aktivasyonu suretiyle gösteren hormonlar, steroid hormonlar, 1,25-dihidroksi vitamin D_3 ve tiroit hormonlarıdır:

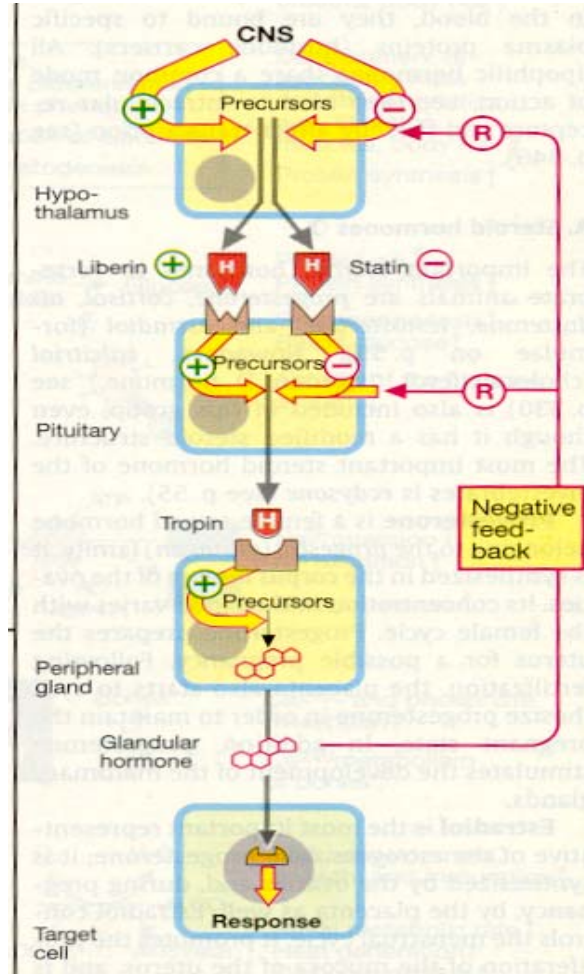


Etkilerini nükleer düzeyde veya gen aktivasyonu suretiyle gösteren hormon, plazma membranından diffüzyon yoluyla hücre içine girer. Hormon, spesifik sitoplazmik reseptör ile birleşir ve hormon-reseptör kompleksi oluşur. Hormon-reseptör kompleksi aktive olur. Aktif

hormon-reseptör kompleksi nükleusa transfer olur ve nükleer kromatin ile reaksiyonlaşarak genoma bağlanır. Spesifik protein sentezi için mRNA uyarılır. Ribozomlarda spesifik protein sentezi artar. Yeni sentezlenen proteinler ile, sellüler işlevlerde değişiklikler ve böylece hücrenin hormona yanıtı oluşur. Tiroit hormonları, nükleer düzeyde hormonal etkiyi kısa yoldan başarırlar; sitozoldeki basamağı atlarlar; hormon-reseptör kompleksi oluşmaz ve hormon, nükleer kromatindeki genoma direkt bağlanır.

Hormon salgılanmasının düzenlenmesi

Hormon salgılanmasının düzenlenmesi, feedback düzenlenme ve sinir sistemi ile olur:



Hormon salgılanmasının feedback düzenlenmesi

Hormon salgılanmasının feedback düzenlenmesi, kandaki kimyasal maddelerle ve tropik hormonlar ile olabilir.

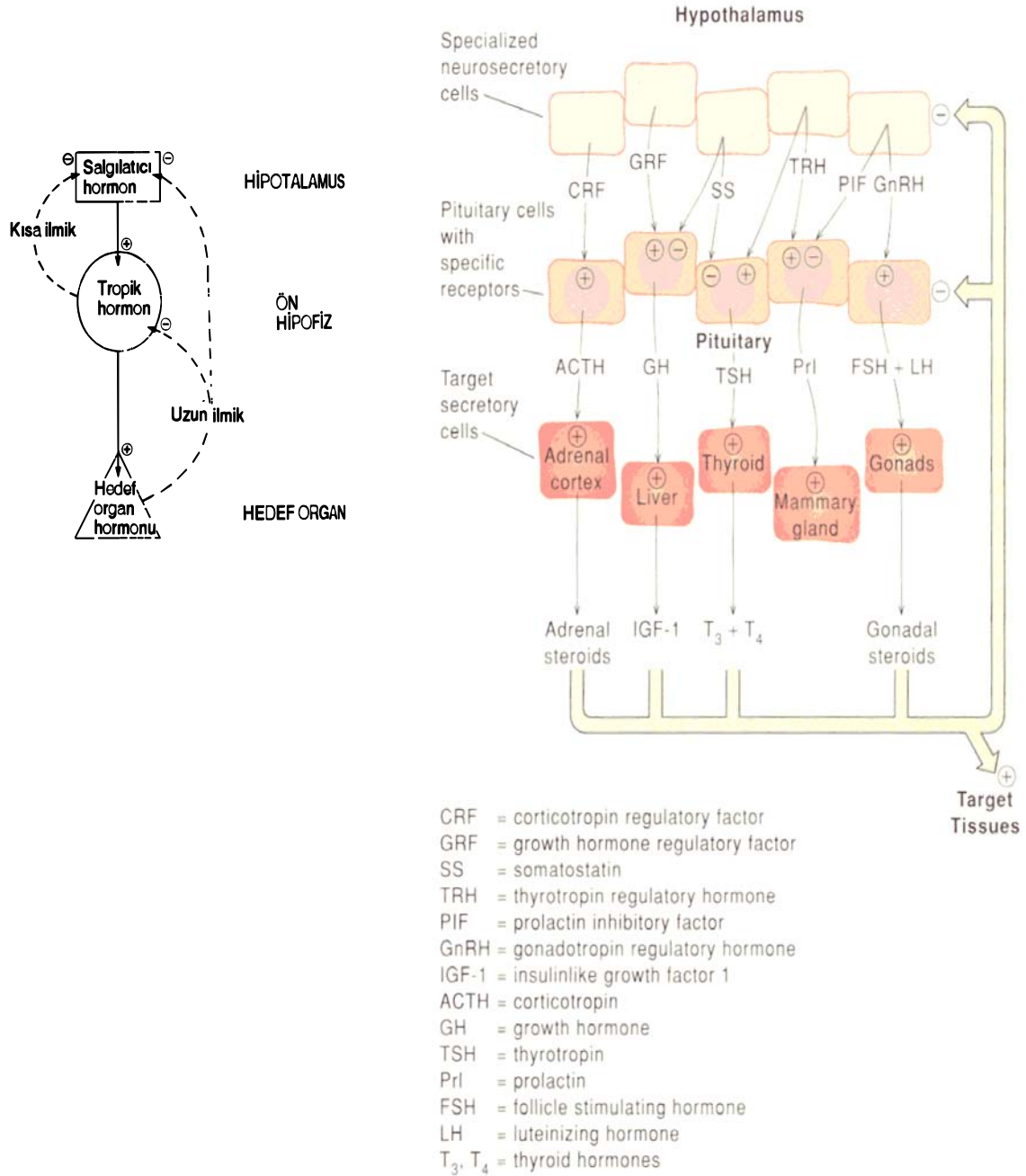
Hormon salgılanmasının kandaki kimyasal maddelerle feedback düzenlenmesinin iki güzel örneği, parathormon salgılanmasının plazma Ca^{2+} düzeyi ile düzenlenmesi ve insülin salgılanmasının plazma glukoz düzeyi ile düzenlenmesidir.

Plazma Ca^{2+} düzeyinin düşmesi durumunda paratiroid bezleri bunu algılar ve uyarılarak parathormon salgılamayı artırır; sonuçta plazma Ca^{2+} düzeyi normal değere yükseltilmeye çalışılır. *Plazma Ca^{2+} düzeyinin düşmesi paratiroid bezlerinin uyarılmasına ve parathormon salgılanmasının artmasına neden olur. Plazma Ca^{2+} düzeyinin yükselmesi de parathormon salgılanmasını baskılar.*

Plazma glukoz düzeyinin yükselmesi durumunda pankreasın Langerhans adacıklarının β hücreleri bunu algılar ve uyarılarak insülin salgılamayı artırır; sonuçta plazma glukoz

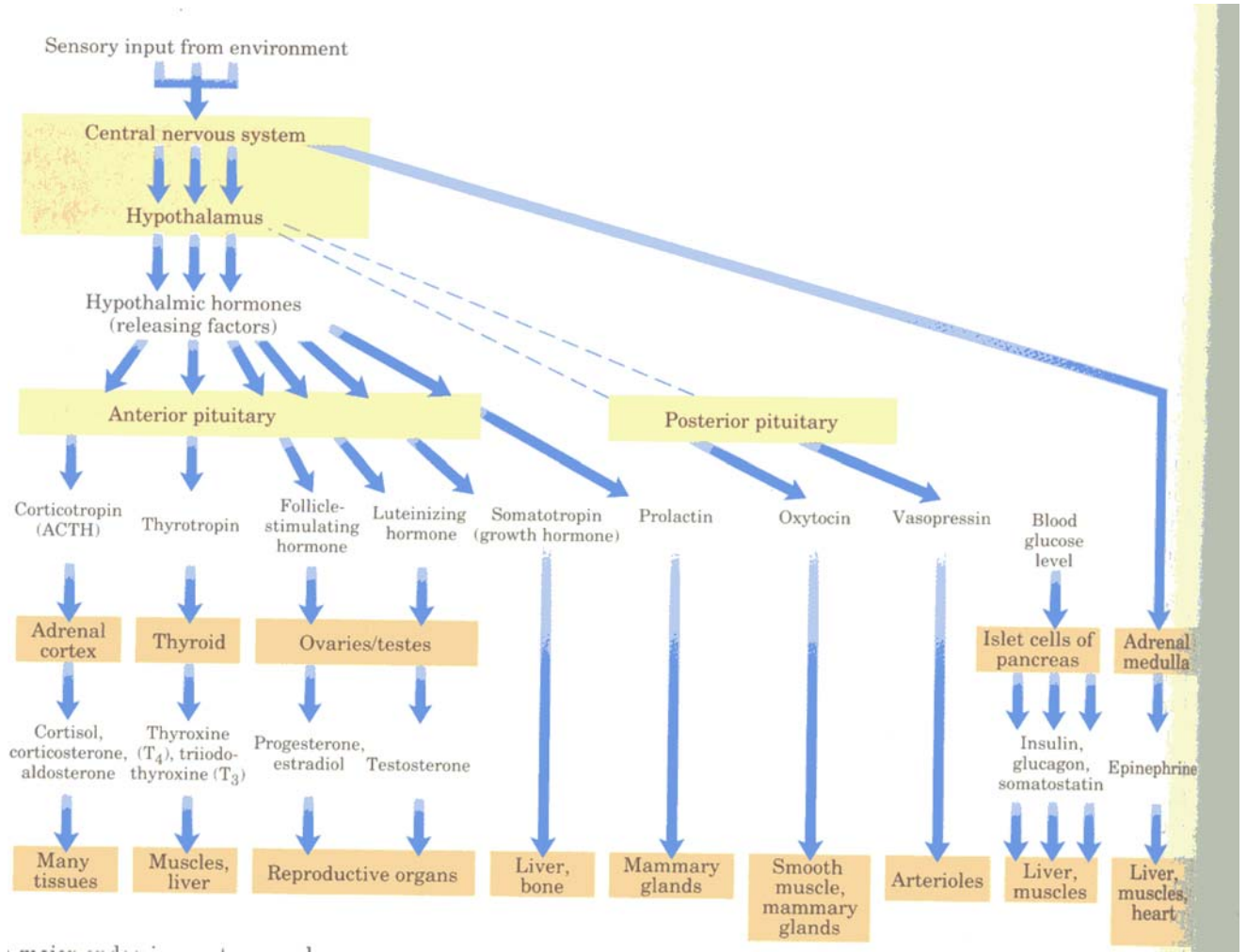
düzeyi normal değere düşürülmeye çalışılır. *Plazma glukoz düzeyinin düşmesiyle insülin salgılanması azalır ve bu defa pankreasın α -hücreleri uyarılarak glukagon salgılanışı artar.*

Hormon salgılanmasının tropik hormonlar ile feedback düzenlenmesinin örnekleri, tiroit, sürrenal korteks ve gonat hormonlarının sentez ve salgılanışdır. Bu hormonların plazmada azalışı, ilgili tropik hormonun salgılanmasını uyarır ve sonuçta hormonun kendisinin düzeyi de plazmada artar. Bu hormonların plazmada artışları ilgili tropik hormonun salgılanmasını baskılar ve sonuçta hormonun kendisinin düzeyi de plazmada azalır.:



Hormon salgılanmasının sinir sistemi ile düzenlenmesi

Hormon salgılanmasının sinir sistemi ile düzenlenmesi pek çok hormon için geçerlidir:



Hipofiz hormonları

Büyüme hormonu (GH, somatotropik hormon)

Büyüme hormonu, hipofiz ön lobundaki eozinofilik hücrelerden salgılanan, protein yapısında bir hormondur. GH'un yapısında sığırlarda 396, maymunlarda 241, insanda 191 amino asit bulunur; 53-145.ve 182.-189.amino asitler arasında disülfid köprüleri vardır. GH, prolaktin ve insan plasental laktojen hormonu ile yapısal benzerlik gösterir; bu nedenle de bu hormonların etkilerinin bir kısmını oluşturabilir.

Büyüme hormonu salıverilişinin kontrolü

Büyüme hormonunun salıverilişi, büyüme hormonu salıverici hormon (GHRH, GHRF) ve büyüme hormonu salıverilişini inhibe edici hormon (Somatostatin) vasıtasıyla düzenlenir. Büyüme hormonu salıverici hormon (GHRH, GHRF), hipotalamusun median çıkıntısında oluşturulur; büyüme hormonu salıverilişini artırır. Büyüme hormonu salıverilişini inhibe edici hormon (Somatostatin), hipotalamus, pankreas, mide, duodenum ve jejunumda oluşturulur; büyüme hormonu salıverilişini inhibe eder. *GHRH ve Somatostatinin salıverilişlerinin düzenlenmesi de hipotalamusun ventromedial çekirdeğinden çıkan sinyallerle olur; bu çekirdeğin çeşitli etkilerle uyarılması, büyüme hormonu salıverilişini başlatır.*

GH salıverilişi ritmiktir. Yetişkinlerde plazma büyüme hormonu düzeyi, ağrı, korku, soğuk, cerrahi stres ve egzersizden sonra artar. Stres sonrası büyüme hormonu artışı, hipotalamus

düzeyinde etki eden katekolaminlerin artışına bağlı olabilir. Hipotalamustaki düzenleme merkezlerinde glukoz kullanılabilirliğini azaltan faktörler, büyüme hormonu salıverilişini uyarabilirler.

Proteinli besinler ve özellikle arjinin olmak üzere amino asitler, büyüme hormonu salıverilişini uyarabilirler. Kwashiorkor denen protein yetersizliği tablosunda büyüme hormonu, glukoz metabolizmasında anormalliğe ve kontrol yerlerinde kullanılabilecek glukozun azalmış olmasına bağlı olarak yükselir.

Büyüme hormonunun etkileri

Büyüme hormonu, direkt olarak veya sülfatlama faktörleri olan somatomedinler aracılığı ile kaslar, yağ dokusu ve karaciğer dahil çeşitli dokular üzerine çeşitli etkilere sahiptir. *Büyüme hormonu, olasılıkla intrasellüler reseptörlere bağlanarak gen aktivasyonu ve ribozomların faaliyetini artırma suretiyle etki gösterir.*

Aç hayvanlara büyüme hormonu enjekte edildikten sonra, birkaç saat içinde kanda ve dokularda serbest amino asitlerde azalma, doku proteinlerinde artma, kan ve idrar üre miktarında azalma görülür; bu bakımdan insülin ile sinerjik etkilidir.

Büyüme hormonunun büyük miktarları devamlı olarak verilirse, önce hiperglisemi meydana getirmek suretiyle pankreasın β hücrelerini uyarır; daha sonra bunların dejenere olmasına sebep olarak devamlı diyabet meydana getirir. *Büyüme hormonunun hiperglisemi yapıcı etkisi, glukozun periferik kullanımında azalma ve karaciğerde meydana gelişinde artmanın kombine bir sonucudur.*

Büyüme hormonu, prolaktinin birçok etkilerini gösterebilir; meme bezlerini ve süt oluşumunu uyarır.

Büyüme hormonu, total büyümeyi artırır. *Büyüme hormonunun büyümeyi teşvik edici etkisi, tiroit hormonları ve insülin tarafından desteklenir; ACTH ise büyüme hormonunun büyüme üzerine etkisinin zıddı etki gösterir.*

*Çocukluk çağı ve ergenlik çağında epifizler kapanmadan hipofizin eozinofilik adenomunun meydana çıkması **gigantizm** neden olur. Gigantizmde uzun kemiklerin boyunun artışı ile aşırı büyüme ve hipofiz hiperfonksiyonuna bağlı metabolik değişiklikler gözlenir. Erişkinlerde epifizler kapandıktan sonra büyüme hormonunun fazla salıverilişi **akromegaliye** neden olur. Akromegalide eller ve ayaklar gibi uçlarda aşırı büyüme görülür.*

*Çocukluk çağında büyüme hormonunun eksikliği ya da büyüme hormonuna karşı hedef doku duyarsızlığı **cüceliğe** neden olur.*

Büyüme hormonu, kalsiyum absorpsiyonunu artırır; serum kalsiyum, fosfat, sodyum, potasyum, magnezyum, klorür düzeylerinde artmaya neden olur. *Akromegali şüphesinde, büyüme hormonu aktivitesinde artışın bir göstergesi olarak serum fosfat düzeyi ölçülür.*

Somatomedinler

Somatomedinler, büyüme hormonu etkilerinin indirekt aracılarıdır. Somatomedinler, büyüme hormonuna yapısal benzerlik göstermezler. Somatomedin A₁, somatomedin A₂, somatomedin C, insülin benzeri büyüme faktörü I, insülin benzeri büyüme faktörü II ve çoğalmayı stimüle edici aktivite gibi somatomedinler tanımlanmıştır.

Somatomedinler, büyüme hormonunun uyarıcı etkisiyle karaciğerden ve böbreklerden salıverilirler; konsantrasyonları büyüme hormonu ile ayarlanan transport proteinlerle taşınırlar. İnsülin etkisi ve iyi beslenme, kan somatomedin düzeyini artırır. Serumdaki somatomedinlerin yarı ömürleri, peptid hormonlarınkinden daha uzundur.

Somatomedinler, spesifik membran reseptörlerine bağlanarak hormonal etki gösterirler.

Somatomedinler, kıkırdak metabolizmasında rol oynarlar, sülfatın kıkırdak içine katılmasını sağlarlar; büyümeyi uyarıcı etki gösterirler; kas ve yağ dokusunda insülin benzeri aktivite gösterirler; hücre çoğalması ile ilgili aktivite gösterirler.

ACTH (Adrenokortikotrop hormon, kortikotropin)

ACTH, hipofiz ön lobunun bazofil hücrelerinden salgılanan, 39 amino asit içeren düz zincirli bir polipeptit hormondur. ACTH, esas olarak hipofiz ön lobunun bazofil hücrelerinde olmakla birlikte hipofizin diğer kısımlarında ve beyinde, yaklaşık 280 amino asitlik pro-opio-melanokortin denen bir prekürsör polipeptidin proteolizi sonucu oluşur. *Pro-opio-melanokortin*, β -lipotropin, β -MSH, β -endorfin, met-enkefalinin de prekürsörüdür. ACTH molekülünde, N-terminal uçtan itibaren ilk 23 amino asit biyolojik aktiviteden sorumludur ki bu amino asitlerin dizilişi, insan dahil denenmiş çeşitli hayvanlarda birbirinin aynıdır. Bu dizilişte, MSH'dakine benzer bölümler de vardır; bu nedenle ACTH, çok az da olsa MSH etkisi gösterebilir.

ACTH salıverilişinin kontrolü

ACTH salıverilişi, kortikotropin salıverici hormon (CRH, CRF) tarafından kontrol edilir: Serumda ACTH düzeyinin düşmesi, hipotalamustan CRH salıverilmesine neden olur, CRH da hipofiz ön lobundaki bazofil hücreleri uyarak ACTH salıverilmesine neden olur. Serumda ACTH düzeyinin yükselmesi, hipotalamustan CRH salıverilişini ve dolayısıyla hipofizden ACTH salıverilişini inhibe eder.

Kortikosteroid oluşması ve ACTH salıverilişi arasında da ters orantılı bir ilişki vardır: Eksojen kortizol, ACTH salıverilişini, hipofiz düzeyinde feedback olarak inhibe eder. Androjenler ve progesteron, ACTH salıverilişini, hipofiz düzeyinde feedback olarak daha zayıf inhibe ederler.

Merkezi sinir sisteminde bulunan asetilkolin, norepinefrin, serotonin gibi nörotransmitterler de ACTH salgılanmasını ayarlarlar.

ADH (Vazopressin) ve prostaglandinler de ACTH salgılanmasını ayarlarlar.

ACTH salıverilişi ritmiktir; sadece birkaç dakika süren kısa patlamalar şeklinde, belirli zaman aralıklarında olur.

Soğuk, pirojenler, insülin hipoglisemisi, epinefrin, östrojenler, cerrahi travma gibi stresler veya psişik uyarılar hipotalamusu etkileyerek kortikotropin salıverici faktörün (CRH, CRF) salgılanışına neden olur; kortikotropin salıverici faktör de hipofizden ACTH salıverilişine neden olur; ACTH, sürrenal korteksten kortikosteroid hormonların salgılanışını uyarır ve böylece organizmanın stres yanıtı oluşur.

ACTH'nin etkileri

ACTH, hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak, ikinci haberci olarak cAMP üzerinden etkili olur. Böbrek üstü bezinde kalsiyumun tutulması ve hücre içinde yeniden dağılımı da Ca^{2+} üzerinden etkiyi ifade eder.

ACTH, sürrenal korteksten kortikosteroidlerin sentez ve salıverilişlerini artırır; ancak aldosteron salıverilişine etkisi yoktur.

ACTH, sürrenal korteks hormonlarının etkilerine benzer etkiler gösterir: ACTH, böbreklerden tuz ve su geri emilimini artırır; azot, potasyum, fosfor, ürik asit atılımını artırır; kanda glukoz miktarını, kasta ve karaciğerde glikojen miktarını artırır; kadınlarda erkekleşme belirtilerine

neden olur; eritropoezi artırır; lenfosit ve eozinofilleri azaltır. ACTH, yağ doku hücrelerine direkt etki ile bu hücrelerden nötral yağların mobilizasyonuna neden olur. ACTH, yangı olaylarının şiddetini azaltır; damar geçirgenliği ve lökositlerin kan dolaşımından dışarı çıkmalarını sınırlar; granülasyon dokusu oluşumunu engeller. ACTH, %1 oranında MSH etkisi gösterir.

ACTH'nin serum düzeyi ve fizyopatolojik değişimi

Serum ACTH düzeyi, normalde saat 08:00'de 25-100 pg/mL ve saat 18:00'de 20-50 pg/mL'dir.

ACTH aşırılığı, hipofiz ön lobunun bazofil hücrelerinden köken alan adenomunda ortaya çıkar ve bu durum da **Cushing hastalığı** denen klinik tabloya neden olur. Cushing hastalığında yüz, boyun ve gövde yağlanır; aydede yüzü diye tanımlanan tipik yüz görünümü gözlenir; hiperglisemi, glukozüri ve kemiklerde demineralizasyon saptanır.

Sürrenal korteks hasarı (primer adrenal yetersizlik) nedeniyle ACTH'a sürrenal korteks yanıtının yetersiz olduğu durumlarda da ACTH aşırılığı saptanabilir.

TSH (Tiroit stimüle edici hormon, tiotropin, tiotropik hormon)

TSH, hipofiz ön lobunun distal parçasındaki bazofil hücrelerde sentezlenen glikoprotein yapısında bir hormondur. TSH'nin protein kısmı kükürtten zengindir; karbonhidrat kısmında fukoz, mannoz, galaktoz, glukozamin ve galaktozamin içerir. TSH'nin molekül ağırlığı, insanda 30000, koyunda 35000, sığırdada 10000 kadardır.

TSH'nin salıverilişinin kontrolü

TSH'nin sentez ve salıverilişi, sinirsel yolla beyin korteksini uyaran çevresel uyarılar, hipotalamusun arka tarafından salıverilen tiotropin salıverici faktör (TRH, TRF) ve kandaki tiroit hormonu tiroksin (T₄) tarafından düzenlenir.

TRH (TRF), piroglutamik asit, histidin ve prolinamid içerir; Ca²⁺ a bağımlıdır; cAMP üzerinden etki göstererek TSH ve prolaktin salıverilişini uyarır.

Kandaki tiroksin (T₄) düzeyi artışı, TRH'a hipofizsin duyarlılığını azaltır ve hipofizden TSH salıverilişini feedback olarak inhibe eder.

TSH'nin etkileri

TSH, tiroit üzerine cAMP üzerinden hormonal etki gösterir.

TSH, tiroit üzerine etki göstererek tiroglobülinin tiroit follikülü lümeni içine salgılanması ve burada depolanmasını; iyot alınıp tutulmasını, iyodun organikleştirilmesini, tiroglobülinin parçalanması ile tiroit hormonu salıverilişini artırır.

TSH, tiroit hormonlarının etkilerini oluşturur: Bazal metabolizma artışı, kalp atışlarının hızlanması, sinir sistemi fonksiyonunun uyarılması, karaciğer glikojeninin azalması, başlıca etkileridir.

TSH'nin serum düzeyi ve fizyopatolojik değişimi

Serum TSH düzeyi, erişkinde normalde <10 µÜ/mL'dir.

Yüksek serum TSH düzeyine primer hipotiroidizmde rastlanır; normalin 3-100 katı olabilir. Hashimoto tiroiditisinde de serum TSH düzeyi yüksektir. Potasyum iyodür ve lityum alınması hallerinde de serum TSH düzeyi yükselir.

Düşük serum TSH düzeyine, primer hipertiroidizmde, sekonder (hipofizial) hipotirodizm ve tersiyer (hipotalamik) hipotirodizmde, toksik multinodüler guatr gibi subklinik hipertiroidizmde rastlanır. T₃, kortikosteroid, aspirin alınması hallerinde de serum TSH düzeyi düşer.

FSH (Folikül stimüle edici hormon)

FSH, hipofiz ön lobunun bazofil hücreleri tarafından sentezlenen glikoprotein yapısında bir gonadotropindir. FSH, %16 oranında karbonhidrat içerir ki bunlar, sialik asit, heksoz ve heksozaminlerdir. FSH'un protein kısmı, α ve β zincirlerinden oluşmuştur; β zinciri, spesifik biyolojik aktiviteyi sağlar.

FSH'un etkileri

FSH, hedef hücrelerin plazma membranları üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanarak, cAMP üzerinden hormonal etki gösterir.

FSH, dişilerde ovaryumun ağırlığının artması ile birlikte çok sayıda Graaf follikülünün büyümesini sağlar; erkekte seminer tüplerin epitelini uyararak testislerde spermatogenezi artırır, olgun spermatozalar da dahil çeşitli olgunlaşma safhasında çok sayıda spermatosit görünmesine neden olur.

FSH'un serum düzeyi ve fizyopatolojik değişimi

Serum FSH düzeyi, puberteden sonra erişkin bir kadında, menapoz öncesi normalde 4-30 mÜ/mL kadardır. Serum FSH'ının normal düzeyi, menstrual siklusun başlangıcından siklus ortasına kadar giderek artar ve bazal düzeyin 10 katına ulaşabilir, ovulasyondan sonra da giderek azalarak bazal değere iner.

Düşük serum FSH düzeyi gebelikte saptanır. Ayrıca hipofiz ön lob hipofonksiyonu, polikistik over hastalığı, sekonder hipogonadizm, anoreksia nervosa, orak hücre anemisi, hiperprolaktinemi gibi hallerde de serum FSH düzeyi düşüktür. Oral kontraseptif kullanan kadınlarda da serum FSH düzeyi düşüktür.

Yüksek serum FSH düzeyi menapoz döneminde saptanır; 40-250 mÜ/mL kadar olabilir. Ayrıca primer gonadal yetmezlik, ovaryal veya testiküler agenezi, kastrasyon, orşitis, alkolizm gibi hallerde de FSH düzeyi yüksektir.

LH (Lüteinleştirici hormon)

LH, hipofiz ön lobunun bazofil hücreleri tarafından sentezlenen, glikoprotein yapısında bir gonadotropindir. LH, %15,5 oranında karbonhidrat içerir. LH'un protein kısmı, α ve β zincirlerinden oluşmuştur; β zinciri, spesifik biyolojik aktiviteden sorumludur.

LH'un etkileri

LH, luteal ve interstisyel hücrelerde spesifik membran reseptörlerine bağlanarak, cAMP üzerinden etkili olur.

LH, dişilerde Graaf follikülünün olgunlaşmasını teşvik edici ve follikül epitelini östrojen salgılaması için uyarıcı etki gösterir. *Bu etkiyle östrojen oluşumunun artması sonucunda uterus proliferasyon safhası başlar.* LH, ovulasyona ve korpus luteum oluşmasına yardım eder. *Folliküllerin olgunlaşmasından ovulasyona kadar FSH ve LH sinerjik etki gösterirler.*

LH, erkekte testisin Leydig hücrelerinin fonksiyonlarını artırır, vesikula seminalis ve prostatın büyümesini ve androjen salgılanmasını uyarır. LH, sekonder cinsiyet belirtilerinin

ortaya çıkmasını sağlar. *Horozlarda ibik ve mahmuz oluşumu, tekelerde sakal, boğalarda kuvvetli boyun oluşumu, sekonder cinsiyet belirtileridir.*

LH'un serum düzeyi ve fizyopatolojik değişimi

Serum LH'unun normal düzeyi, puberteden sonra erişkin bir kadında follikül fazında 5-30 mÜ/mL, siklus ortasında 75-150 mÜ/mL, luteal fazda 3-40 mÜ/mL kadardır. Puberteden sonra erişkin bir kadında serum LH düzeyi, menstrual siklusun başlangıcından siklus ortasına kadar giderek artar ve ovulasyondan hemen önce pik değerine ulaşır; ovulasyondan sonra da giderek azalarak bazal değere iner. *Menstrual siklusun başlangıcında LH, FSH'dan daha düşük değere sahip olduğu halde ovulasyondan önce ve ovulasyondan sonra FSH'dan daha yüksek değere sahiptir.*

Düşük serum LH düzeyi, hipofiz ön lop hipofonksiyonu, anoreksia nervosa, hiperprolaktinemi, galaktore-amenore sendromu, şiddetli stres ve malnütrisyon gibi hallerde saptanır. Oral kontraseptif kullanan kadınlarda da serum LH düzeyi düşüktür.

Yüksek serum LH düzeyi, menapoz döneminde saptanır; 30-200 mÜ/mL kadar olabilir. Ayrıca primer gonadal disfonksiyon, polikistik over sendromu, over patolojisine bağlı amenore gibi hallerde de serum LH düzeyi yüksektir.

hCG (insan koryonik gonadotropin)

hCG (insan koryonik gonadotropin), LH'unkilere benzer biyolojik ve immünolojik özellikleri olan ve normalde plasenta tarafından salgılanan bir hormondur. hCG, glikoprotein yapısındadır. hCG molekülü α ve β olmak üzere iki alt üniteden oluşmuştur. hCG molekülünün α alt ünitesi aynı zamanda LH, FSH ve TSH'nin bir bölümünü oluşturur; β alt ünitesi spesifiktir. Serumdaki hCG molekülü kısmen parçalanır veya β alt ünitesine ve idrarla atılan diğer fragmanlara metabolize olur. İdrar hCG düzeyinin artmış olduğunun saptanması, gebelik tanısı için kullanılır.

Serum hCG düzeyi gebelik başlangıcından 8-10 gün sonra 25 IU/L'ye ulaşır; gebeliğin ilk 6 haftasında her iki günde bir yaklaşık ikiye katlanır. Gebelik başlangıcından 14-18 gün sonra (son adet başlangıcından 28-32 gün sonra) yaklaşık 500 IU/L serum hCG düzeylerine rastlanır. Gebelik başlangıcından sonraki ilk 2 hafta serum hCG düzeyleri genellikle idrar hCG düzeyinden daha yüksektir; üçüncü hafta sırasında serum ve idrar hCG düzeyleri eşittir; daha sonra idrar hCG düzeyleri serum hCG düzeylerinden daha yüksek olur.

Gebelik başlangıcından yaklaşık 55-70 gün (8-10 hafta) sonra serum ve idrar hCG düzeyleri pik yapar. Serum hCG düzeyi piki yaklaşık 30.000 (20.000-57.000) IU/L'dir. Serum ve idrar hCG düzeyleri daha sonra düşer. hCG düzeylerinde düşme birinci trimesterin son döneminde daha hızlıdır. Serum hCG düzeyleri yaklaşık 10.000 IU/L'de stabilleşir ve gebelik sürdükçe bu düzey değişmez. İdrar hCG düzeyleri genellikle serum hCG düzeylerine paralel seyreder.

Çoğul gebelikte, mol hidatidiformda ve koryokarsinomada serum hCG düzeyi normal gebelik değerlerinin üzerindedir. Düşük tehdidinde ve dış gebelikte ise serum hCG düzeyi normal gebelik değerlerinin altındadır.

hCG'in β -alt birimi (β -hCG), özellikle koryokarsinoma, mol hidatidiform ve germ hücreli tümörlerde artar; gebelik tanı ve izlenmesi için de daha değerlidir.

Prolaktin (PRL, laktojenik hormon, luteotrop hormon)

Prolaktin, olasılıkla hipofiz ön lobundaki asidofil hücreler tarafından sentezlenen, basit protein yapısında bir gonadotrop hormondur. Prolaktin, büyüme hormonu ile ortak bir yapıyı paylaşır ve immünolojik olarak çapraz reaksiyon verir.

Prolaktin saliverilişinin kontrolü

Prolaktin saliverilişi, dopaminerjik sistemin direkt negatif kontrolü altındadır. Prolaktin saliverilişi, genel olarak dopamin olduğu kabul edilen, hipotalamik, prolaktin saliverilişini inhibe edici faktör (PIF) tarafından inhibe edilir; prolaktin saliverici faktör (PRF) ve tiotropin saliverici hormon (TRH) tarafından stimüle edilir. *Gebelik sırasında östrojenler, hipofizde prolaktin artışına yol açabilen dopaminerjik reseptörleri azaltırlar.* Meme emme de prolaktin saliverilişini uyarır.

Prolaktinin etkileri

Prolaktin, yalnızca dişi cinsiyette önemlidir; korpus luteumu aktive eder ve gelişmiş bulunan korpus luteum tarafından devamlı olarak progesteron üretilmesini uyarır.

Prolaktin aktif süt bezi dokusunun kurulmasına ve laktasyon sırasında süt oluşumuna da yardım eder.

Prolaktin etkisiyle memeli hayvanlarda analık içgüdüğü, kanatlılarda kuluçka içgüdüğü oluşur.

Prolaktinin serum düzeyi ve fizyopatolojik değişimi

Serum prolaktin düzeyi, erişkin bir kadında normalde %1-25 ng kadardır.

Yüksek serum prolaktin düzeyi, hipofizde prolaktin salgılayan tümör olması, primer hipotiroidizm, anoreksia nervosa, polikistik over sendromu, renal yetmezlik durumlarında saptanır. Ayrıca gebelik, meme ucunun aşırı uyarılması, stres ve egzersiz de serum prolaktin düzeyinde fizyolojik yükselmeye neden olur. Oral kontraseptif kullanan kadınlarda da serum prolaktin düzeyi yüksek olabilir.

İnsan plasental laktojen (hPL)

İnsan plasental laktojen (hPL), Plasentadan salgılanan, prolaktine benzeyen fakat büyüme hormonuna daha çok benzeyen bir hormondur. hPL de laktojenik ve luteotrop etkiye sahiptir; prolaktin ve büyüme hormonunun etkilerine benzer metabolik etkiler gösterir.

Serum hPL düzeyleri, plasenta ağırlığı ile korelasyon gösterir. Serum hPL düzeyleri, birinci ve ikinci trimesterde artar; üçüncü trimesterde nispeten plato çizer.

MSH (Melanosit stimüle edici hormon, melanotropin)

MSH, hipofizin orta lobunda sentezlenen ve saliverilen, protein yapısında bir hormondur. Çeşitli türlerin hipofizlerinden α -MSH, β -MSH ve γ -MSH izole edilmiştir. α -MSH'un amino asit dizisi, ACTH'un N-terminal ucundaki 13 amino asidin dizilişine benzer; aradaki fark, α -MSH'un N-terminalinin asetillenmiş olması ve zincir ucunun valinamid ile son bulmasıdır. β -MSH, 18 amino asit içerir ve iki uçta da aspartik asit artıkları bulunur. Maymun, sığır at ve domuzun β -MSH'larının amino asit dizisinin 7'den 13'e kadarki amino asit artıkları, insan ACTH'unun 4'den 10'a kadarki amino asit artıklarıyla aynıdır.

MSH'un saliverilişinin kontrolü

MSH'ın saliverilişi hipotalamik düzenleyici hormon veya faktörler olan MSHSH ve MSHIH tarafından kontrol edilir. Bazı hayvanlarda ışık şiddetinin artması, MSH sentezini ve salgılanmasını azaltır.

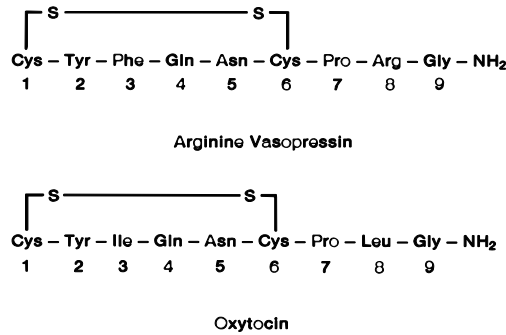
MSH'un etkileri

MSH, melanositlerde pigment granüllerinin hücrenin her tarafına yayılmasını ve derinin koyu renkli olmasını sağlar.

Bazı hayvanlarda ışık şiddetinin artması durumunda MSH sentezi ve salgılanması azalır; melanositlerde pigment granülleri hücre çekirdeği toplanır ve deri açık renkli görünür. Bu hayvanlar karanlık ortama geldiklerinde ise, MSH salıverilişinin artması sonucu pigment granülleri hücrenin her tarafına yayılır ve deri koyu renkli olur.

ADH (Antidiüretik hormon, arjinin vazopressin, pitresin)

ADH, hipotalamusun paraventricüler çekirdeklerinin supraoptik nöronlarında oluşturulan ve nörofizin II diye bilinen bir protein ile birlikte aksonlar boyunca hipofizin arka lobuna taşınarak burada depolanan bir nonapeptid hormondur. ADH'un yapısı, oksitosinin yapısına benzer. Ancak oksitosinde bulunan izolösinin yerini ADH'da fenilalanin alır; oksitosindeki lösinin yerini sığır ve insan ADH'unda arjinin alır, domuz ADH'unda lizin alır:



Kuşlarda ADH yerine antidiüretik etkili vazotosin [(8-arjinin)-oksitosin] denen bir madde bulunmuştur ki bunun fazla salgılanması yumurta verimini başlatır.

ADH'un salıverilişinin kontrolü

ADH'un salıverilişi, hipotalamustaki ozmoreseptörler tarafından, arteriyel kanın ozmotik basıncındaki değişikliklere göre düzenlenir. Emosyonel ve fizik stres, nikotin ve morfin, kan ozmotik basıncının arttığı dehidratasyon, ADH salıverilişini artırır. Adrenalin, etil alkol, kan ozmotik basıncını düşüren volüm artırıcı faktörler, ADH salıverilişini inhibe eder.

ADH'un etkileri

ADH, cAMP üzerinden hormonal etki gösterir.

ADH, böbrekte distal tubuluslarda suyun geri emilimini sağlar; eksikliğinde idrar çıkarılması (diürez) artar. *ADH eksikliğinde veya hedef dokuların hormona cevap vermemesi durumunda ortaya çıkan patolojik klinik tablo, **diyabetes insipidus**dur. Diyabetes insipidus, çok su içme ile birlikte günde 30 litreye kadar idrar çıkarılmasıyla karakterizedir. ADH eksikliğine bağlı nörojenik diyabetes insipidus, sentetik ADH veya türevlerinin buruna damlatılması yoluyla kontrol altına alınabilir.*

Yüksek konsantrasyonda ADH, kan damarları üzerine vazopressör etki ile kan basıncını yükseltir; cerrahi şokta kan basıncını yükseltmek ve uzayan postpartum kanamayı durdurmak için ADH kullanılmıştır.

ADH, özellikle LH'u olmak üzere gonadotropinleri inhibe eder.

ADH'un serum düzeyinin fizyopatolojik değişimi

Yüksek serum ADH düzeyi, beyin tümörü, beynin vasküler ve enfeksiyöz hastalıklarında, pnömoni ve akciğer tüberkülozunda saptanır; bu durumlarda idrar çıkışı (diürez) az olur. Nefrojenik diyabetes insipitusta da serum ADH düzeyi yüksektir, fakat böbreklerin ADH'a cevabı olmadığından idrar çıkışı fazladır.

Düşük serum ADH düzeyi, santral diyabetes insipitus (nörojenik diyabetes insipitus), psikojenik polidipsi, nefrotik sendrom durumlarında saptanır; bu durumlarda idrar çıkışı fazladır.

Oksitosin (pitosin)

Oksitosin, hipotalamusun paraventriküler çekirdeklerinin supraoptik nöronlarında oluşturulan ve nörofizin I diye bilinen bir protein ile birlikte aksonlar boyunca hipofizin arka lobuna taşınarak burada depolanan bir nonapeptid hormondur.

Oksitosinin etkileri

Oksitosinin sellüler etki mekanizması henüz bilinmemektedir. Ancak, uterus ve meme dokusunda oksitosin için membran reseptörleri bulunur.

Oksitosinin başlıca etkileri, uterusu şiddetli kontraksiyon yapmak, memelerden sütün dışarı çıkmasını uyarmak ve kan basıncını düşürmektir.

Uterusun oksitosine karşı duyarlılığı, östrojenler tarafından artırılır ve progesteron tarafından azaltılır. *Gebelikte kanda artan progesteron, uterusu oksitosine karşı duyarsız hale getirir ve gebelik sürer. Doğum travayı başlamadan önce progesteronun azalması ve östrojenin artması, uterusu oksitosine karşı duyarlı hale getirir ve doğum başlar.*

Epifiz (pineal bez) hormonu

Melatonin

Melatonin, epifizde triptofan amino asidinden oluşan serotonininden sentez edilen hormondur.

Melatonin, MSH'un zıddı etki gösterir; derideki pigment hücreleri olan melanositlerdeki pigment granüllerinin hücre çekirdeği etrafına toplanmasını ve derinin açık renkli olmasını sağlar.

Melatonin, bazı memelilerde antigonadal etki gösterir; hipofizin ön lobu adenohipofizden LH ve FSH salıverilişini inhibe eder.

Timus hormonları (Timozinler)

Timus, doğumdan kısa bir süre sonra lenfoid hücreleri yapar. Lenfoid hücreler de lenf bezlerine ve dalağa giderek immün sistemi oluştururlar.

Timus, selektif lenf hücreleri popülasyonunun olgunlaşmasını, gelişme hızını ve bunların özel bağışıklıktaki görevlerini kontrol eden hormonları yapar.

Glikoprotein yapısında olan timus hormonları, topluca **timozinler** olarak adlandırılmışlardır. Timozin, timozin α_2 , homeostatik timus hormonu, timussal humoral faktör, timopoetin I ve II, serum timussal faktör, insan plazması timussal faktör, lenfoid stimüle eden hormon II, timosterin, tanımlanan timozinlerdir.

Timus hormonları (timozinler), T-lenfositlerinin olgunlaşma süreçlerinde birkaç noktaya etkili olarak T-lenfositlerinin olgunlaşmalarını ve fonksiyonlarını sağlarlar.

Timus hormonlarının, büyüme gelişme, kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerine etkileri de gösterilmiştir. *Timusu çıkarılmış hayvanlarda kas ve kan fosfor düzeyi yükselmiş, ATP düzeyi düşmüştür ki bu durum, timus ekstreleri ile düzeltilebilmektedir.*

Yaşlanmada ortaya çıkan kolesterol artışı, ATP ve Mg^{2+} azalması gibi olaylar da timus ekstreleri ile düzeltilebilmektedir.

Tiroit hormonları

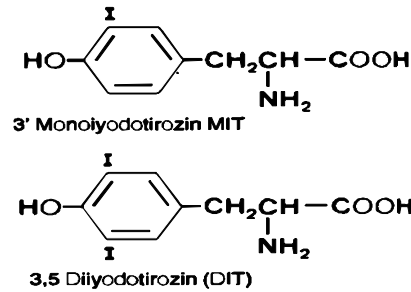
(T₄ ve T₃)

T₄ (Tiroksin, tetraiyodotironin) ve T₃ (Triiyodotironin), **tiroit hormonları** diye bilinen amino asit türevi hormonlardır, tiroit folliküllerini dolduran kolloidde bulunan tiroglobülindeki tirozin kalıntılarının iyotlanması suretiyle oluşturulurlar. *Tiroit bezinin parafolliküler C hücrelerinde de kalsitonin hormonu sentez edilir ve depolanır.*

Tiroit hormonlarının (T₄ ve T₃) metabolizmaları

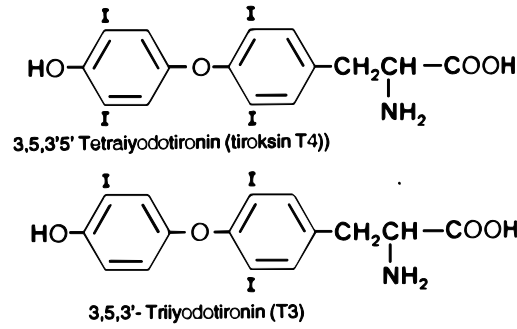
Tiroit bezi, ağız yoluyla verilen veya enjekte edilen iyodürü belirgin olarak toplama kapasitesi gösterir. Tiroit tarafından tutulan iyodür, aktif transport mekanizmasıyla follikül lümenindeki kolloid içerisine alınır. *Tiroidin iyodürü tutması, TSH tarafından uyarılır; siyanür ve dinitrofenol tarafından inhibe edilir. Tiyosiyanat ve perklorat da tiroit tarafından alınıp tutulma için iyodürle yarışır ve tiroit bezinden hızlı bir değişebilir yani serbest iyodür atılışına neden olurlar.*

Tiroit follikülü lümeninde bulunan iyodür, follikülü çevreleyen hücrelerin yüzeyine yapışık, H₂O₂ gerektiren **tiroperoksidaz** tarafından okside edilir ve yine follikül lümeninde bulunan tiroglobülindeki tirozin kalıntılarına aktarılır. Böylece iyot organikleştirilmiş olur ve iyodotiroglobülin üzerinde monoiyodotirozin (MIT) ile diiyodotirozin (DIT) oluşur:



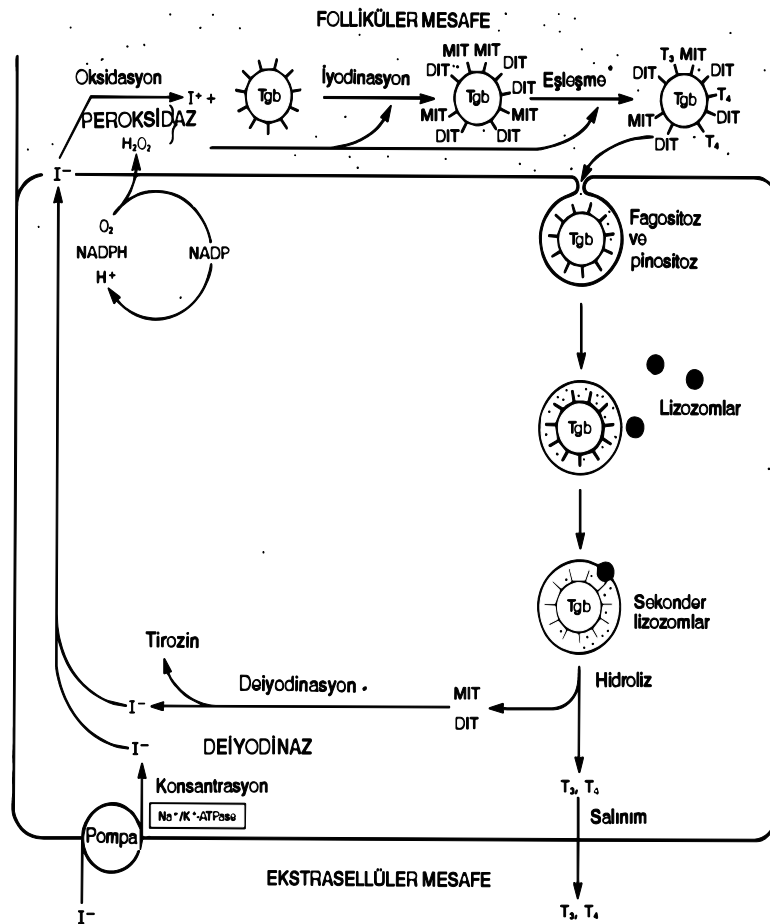
İyot eksikliğinde daha çok monoiyodotirozin oluşur. *Tiroglobülinin amino asit dizisi, tiroidin follikül hücresinin pürüklü endoplazmik retikulumunda sentezlenir ve Golgi kompleksinde glikozillendirilir. Sentezi tamamlanan tiroglobülin, ekzositoz yoluyla follikül lümeni içine salgılanır ve burada depolanır ki bu olay, TSH tarafından düzenlenir.*

İyodun organikleştirilmesinden sonra iyodotiroglobülin molekülündeki 2 diiyodotirozinden **tiroksin (T₄)** oluşur; 1 monoiyodotirozin ile 1 diiyodotirozinden ise **triyyodotironin (T₃)** oluşur:



Tiourasil, propil tiourasil, metil tiourasil, karbimazol, metimazol, tiyoüre, sulfaguanidin gibi antitiroidal ilaçlar tiroksin oluşumunu inhibe ederler.

T₄ ve T₃ içeren iyodotiroglobülin molekülleri, uyarım sonucunda kolloid içinden endositoz yoluyla follikül hücreleri içine alınır. Follikül hücreleri içinde oluşan salgısal damlacıklar, geçici olarak lizozomlarla birleşirler. Follikül hücrelerinin sekonder lizozomlarında proteolitik enzimlerle iyodotiroglobülin yıkılır; T₄ ve T₃ serbestleşirler. Serbestleşen T₄ ve T₃ mikrotubulleri ve mikroflamanları kapsayan bir salgılama işlemi sonucunda kana verilirler:



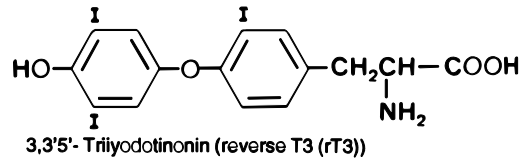
T₄ ve T₃, kanda, hemen tümü ile bu hormonlar için spesifik iki proteinle taşınırlar. Tiroksin bağlayan globülin (TBG), elektroforetik olarak α₁ ve α₂- globülinler arasında bir bölgede göç eden glikoproteindir; insanda temel taşıyıcıdır; kuşlarda yoktur. Tiroksin bağlayan prealbumin de önemli bir tiroit hormonu taşıyıcısıdır. İnsanda spesifik taşıyıcı proteinlerin bağlama kapasiteleri aşıldığında albümine bağlanma da olur; köpek ve sıçanda ise serum albümin başlıca taşıma aracıdır. Kanatlılar için de serum albümin taşıma için büyük önem taşır.

Proteine bağı T₄ ve T₃, tiroit bezinin işlevinde geçici azalma hallerinde hedef dokulara hormon sağlayacak hazır bir depo görevi görür.

Tiroit hormonlarının fizyolojik etkisi, proteine bağı olmayan serbest T₄ ve T₃ tarafından gösterilir. *Salisilatlar, fenitoin ve dinitrofenol, T₄ ve T₃'ün serbestleşmesini artırır.*

T₃, taşıyıcı proteine daha gevşek bağılandığından daha hızlı serbestleşir; hedef hücreye daha hızlı girer; biyolojik olarak T₄'ten 3-5 misli daha aktiftir. Ancak serum düzeyi (%115-190 ng) T₄'ün düzeyinden daha düşüktür.

T₄, taşıyıcı proteine sıkı bağıdır; serbestleşmesi yavaştır; dolaşımında daha uzun süre kalır; yarı ömrü 6-7 gündür. T₄'ün yaklaşık % 80 kadarı periferik dokularda T₃'e veya tersine dönmüş T₃ (revers T₃) haline dönüştürülür:



T₄ ve T₃, periferik dokularda dekarboksilasyon ve deaminasyon olayları sonucunda tetraiyodotiroasetik asit (**tetrak**) ve triiyodotiroasetik asit (**triak**) metabolitleri haline dönüştürülürler. Tetrak ve triak, ¼ oranında hormon aktivitesi gösterirler, fakat etkileri hızlı başlar ve hipokolesterolemik etkilidirler. Periferik dokularda deiyodinasyon da olabilir ve açığa çıkan iyodür, idrarla atılır.

T₄ ve T₃, karaciğerde glukuronik asitle ve daha az olarak da sülfat ile konjuge olur ve safra ile inaktif konjugatlar halinde atılırlar.

Tiroit hormonlarının (T₄ ve T₃) salıverilişinin kontrolü

TSH, tiroglobülin sentezi ve kolloid içine salgılanması, iyodür tutulması, H₂O₂ oluşumu ve iyodun organikleştirilmesi, iyodotiroglobülinin kolloidden reabsorpsiyonu, tiroit hormonlarının kana verilmeleri safhalarının tümünü uyarır. *TSH salıverilişi de hipotalamik tiotropin salıverici hormon (TRH) tarafından düzenlenir.* Soğukla karşılaşmada olasılıkla hipofizden TSH salıverilişinin artışına bağı olarak tiroit hormonlarının salıverilişi de artar.

Tiroksin, hipofizden TSH salıverilişini inhibe etme suretiyle kendi salıverilişinin feedback inhibitörüdür. Tiroksin, hipofizin TRH'a duyarlılığını azaltır ve ayrıca hipotalamustan TRH salıverilişini baskılar. *Hipofiz, T₄ düzeylerine karşı, T₃ düzeylerinden daha hassastır.*

İyot da tiroit bezi fonksiyonlarında önemli bir otoregülatördür. Tiroitte iyodür azalması, iyodür tutulması ve iyodotiroglobülinen T₄'ün serbestleşmesini hızla artırır.

Katekolaminler, tiroit hormonlarının salıverilişini doğrudan uyarırlar

Tiroit hormonlarının (T₄ ve T₃) etkileri

Tiroit hormonları, hücre çekirdeğinde kromatinle birlikte bulunan proteinlere, bir sitozolik reseptör ile ara bağlanma olmaksızın doğrudan doğruya bağlanarak, nükleer düzeyde gen aktivasyonu suretiyle hormonal etki gösterirler.

mRNA ve protein sentezi artışı, tiroit hormonlarının genel anabolik etkisiyle sonuçlanır.

Tiroit hormonları, özellikle gelişme sırasında farklılaşmanın düzenleyicisi olarak önemlidirler. *İnsanlarda gelişme döneminde tiroit hormonlarının az oluşu, **kretinismus** denen*

cücelik tipinin ortaya çıkmasına neden olur. Kretinismusta bedensel ve zihinsel faaliyetler çok sınırlanır, büyüme ve cinsiyet gelişmesi geri kalır.

Tiroit hormonları, oksidatif reaksiyonların bir stimülatörü ve metabolizma hızlarının genel düzenleyicisidirler. *Tiroit bezinin hipofonksiyonunda bazal metabolizma %30-40 oranında düşer; vücut ısı azalır; soğuk etkisine karşı duyarlılık artar; erişkin insanlarda dokularda su ve tuz toplanması ile **miksödem** gelişebilir. Miksödemde, bağ dokusunda muköz bir sıvı toplanması, deri kuruması, çevreye karşı ilgi ve seksüel aktivite azalması gözlenir.*

Yüksek dozlarda tiroit hormonlarının etkisi, fizyolojik dozlardakinden farklıdır. Tiroit hormonları artışında, oksijen tüketimi, vücut ısı, nabız, sistolik kan basıncı artar; kanda kolesterol düzeyi azalır, kilo kaybı olur. Tiroit hormonlarının aşırılığında vücut ısısının artışının nedeni, oksidatif fosforilasyonun çözülmesiyle mitokondrilerin şişmesi ve enerjinin ATP şeklinde depolanmak yerine ısı şekline dönüşmesidir. *Tiroit bezinin hiperfonksiyonunda insanlarda **Toksik guatr (Basedow Graves)** tablosu gelişebilir. Toksik guatrda kilo kaybı olur ve protein sentezinin deprese olmasıyla negatif azot dengesi gözlenir. Toksik guatrın (Basedow Graves) sık rastlanan şekli, hipofizde TSH reseptörlerine karşı gelişen otoimmün bir antikor olan uzun etkili tiroit uyarıcısının (LATS) varlığı ile karakterizedir.*

Tiroit hormonları, glukagon ve katekolaminlerin etkilerini güçlendirirler. *Tiroit bezinin hiperfonksiyonunda serum glukoz düzeyi yüksekliği saptanır.*

Tiroit hormonlarının (T_4 ve T_3) serum düzeyi anormallikleri

Yüksek serum T_4 ve T_3 düzeyi, hipertiroidizm diye tanımlan tiroit bezi hiperfonksiyonunda saptanır. **Hipertiroidizmde**, serum kolesterol düzeyi düşüktür.

Düşük serum T_4 ve T_3 düzeyi, hipotiroidizm diye tanımlan tiroit bezi hipofonksiyonunda saptanır. **Hipotiroidizmde**, serum kolesterol düzeyi yüksektir.

Kalsitonin

Kalsitonin, tiroit bezinin parafoliküler C hücrelerinde sentezlenen ve depolanan bir polipeptit hormondur. Kalsitonin molekülü, 32 amino asitten kurulmuştur; amino ucunda sistein, karboksil ucunda prolin bulunur ve molekülün tamamı biyolojik aktiviteden sorumludur.

Kalsitoninin salıverilişinin kontrolü

Kalsitoninin depo edildiği parafoliküler C hücrelerinden kana verilmesi, plazmada yüksek iyonize kalsiyum düzeyi ile uyarılır. Glukagon, gastrin ve kolesistokinin de kalsitoninin salıverilişini artırır; somatostatin ise, kalsitoninin salıverilişini azaltır.

Kalsitoninin etkileri

Kalsitonin, kemikteki ve böbrekteki hedef hücrelerde bulunan reseptörlerine bağlanarak, cAMP üzerinden hormonal etki gösterir. *Kalsitoninin gastrointestinal traktus üzerine etkisi yoktur.*

Kalsitonin, kemik ve böbrekler üzerine parathormonun etkilerine zıt etki gösterir: 1) Kalsitonin, kemik üzerine direkt etki ile kemikten kalsiyum ve fosforun açığa çıkışını inhibe eder; alkalen fosfataz sentezini ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunu baskılar; idrarla hidroksiprolin atılımını azaltır. Yaşın artması ile kemik dokunun kalsitonine karşı reaksiyon kabiliyeti azalır ve kemiklerde demineralizasyon gelişir. *Kanatlılarda da yumurtlama periyodunda kalsitonin daha az etkilidir; bu dönemde, yumurta kabuğu oluşumu bakımından kan plazmasında yüksek düzeyde kalsiyum konsantrasyonu sürdürülür.* 2) Kalsitonin, böbrekte kalsiyum ve fosforun tubuler geri emilimini azaltarak kalsiyum ve fosforun renal klirensini artırır.

Kalsitonin, plazma kalsiyum düzeyi üzerine, parathormondan (PTH, PH) daha hızlı bir şekilde etki gösterir. Ancak bu etkiler, genellikle kantitatif olarak daha azdırlar ve daha kısa sürerler.

Kalsitoninin serum düzeyinin fizyopatolojik değişimi

Aşırı yüksek serum kalsitonin düzeyi, tiroit kanserlerinin %10'unu oluşturan medüller tiroit karsinomunda saptanır.

Paratiroid hormonu (PTH, parathormon)

PTH, paratiroid bezleri içinde devamlı olarak sentez edilip salıverilen bir polipeptit hormondur. PTH, insan, sığır, domuz ve tavukta 84 amino asitten kurulmuştur; N-ucu alaninle başlar ve C-ucu glutaminle biter. Moleküldeki ilk 1-29 veya 1-34 amino asit, biyolojik aktiviteden sorumludur; sonraki 50 amino asitlik kısım, periferik dokularda yıkılma ve inaktivasyonun geciktirilmesinden sorumludur.

PTH, ilk olarak, N-ucuna yapışık ve çoğu hidrofobik 31 ekstra amino asitli bir önder sıralamadan oluşan preproparathormon olarak, paratiroidlerin asıl hücrelerinde sentez edilir. Preproparathormon, endoplazmik retikulum içinde, birkaç dakikada 90 amino asit kalıntısı içeren proparathormona çevrilir. Proparathormon da Golgi aygıtında PTH'a hidrolize olur.

PTH salıverilişinin kontrolü

PTH, insan paratiroid bezinde depo edilmez; sentezlenir ve salıverilir. PTH salıverilişi, plazma iyonize kalsiyum düzeyi ile ilişkili bir negatif feedback mekanizması ile kontrol edilir. Plazmada iyonize kalsiyum düzeyi düşünce PTH salıverilişi artar; plazmada iyonize kalsiyum düzeyi yükselince PTH salıverilişi azalır. *Plazma fosfat düzeyinde değişiklik, PTH salıverilişi üzerine herhangi bir etkiye sahip değildir.*

Yüksek konsantrasyonda 1,25 dihidroksikolekalsiferol (kalsitriol, aktif vitamin D₃), PTH sentez ve salıverilişini bastırabilir.

Hipofiz ve hipotalamusun, PTH salıverilişi üzerine etkisi yoktur.

PTH'un etkileri

PTH, cAMP üzerinden, kemik ve böbrekler üzerine direkt olarak, gastrointestinal traktus üzerine indirekt olarak etki gösterir. PTH etkisiyle, plazmada kalsiyum artar fosfat azalır; idrarda ise kalsiyum azalır fosfat artar.

PTH'un kemik üzerine direkt etkisi, prekürsör hücrelerin osteoblast ve osteoklastlara olgunlaşmasını, osteositik ve osteoklastik osteolizisi artırmak ve kollajen sentezini inhibe etmektir. **PTH'un kemik üzerine indirekt etkisi** de söz konusudur; vitamin D₃'ün böbrekte aktifleşmesini sağlamak suretiyle kemikten Ca²⁺ mobilizasyonunu artırır. *PTH'un kemik üzerine etkisiyle kemikten kalsiyum açığa çıkışı yani kemik rezorpsiyonu hızlanır.*

PTH'un böbrekler üzerine direkt etkisi, distal tubuluslardan kalsiyum ve magnezyum geri emilimini, böbreklerden potasyum, fosfat ve bikarbonat atılımını, böbreklerde aktif vitamin D₃ oluşumunu artırmaktır; ayrıca H⁺ ve NH₄⁺ atılımını azaltır.

PTH'un gastrointestinal kanal üzerine etkisi indirektir. PTH böbreklerde aktif vitamin D₃ oluşumunu artırır, aktif vitamin D₃ de intestinal mukoza hücreleri tarafından kalsiyum ve fosforun emilimini artırır.

PTH'un serum düzeyinin fizyopatolojik değişimi

Serum PTH düzeyi **yüksekliği**, paratiroidlerin hiperfonksiyonu demek olan **hiperparatiroidide** saptanır.

Serum PTH düzeyi **düşüklüğü** paratiroidlerin hipofonksiyonu demek olan **hipoparatiroidide** saptanır.

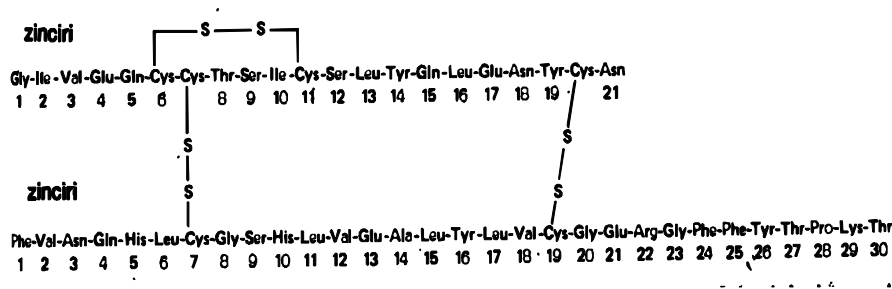
Pankreas hormonları

İnsülin

İnsülin, pankreasın Langerhans adacıklarının β -hücrelerinde sentezlenen ve depolanan protein yapısında bir hormondur. *Alloxan ile β hücrelerinin tahribi, insülin üretiminin ve salıverilişinin durmasına yol açar.*

Pankreasın α hücrelerinden glukagon, D hücrelerinden somatostadin, F hücrelerinden pankreatik polipeptit sentezlenir ve salıverilir.

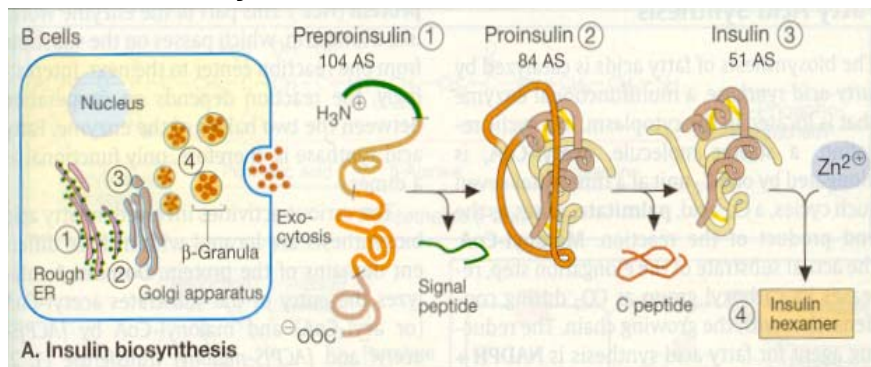
İnsülin, birisi A ve diğeri B olmak üzere iki peptit zincirinden kurulmuştur. A zinciri 21 amino asit içerir, N-terminal ucunda glisin bulunur; B zinciri 30 amino asit içerir, N-terminal ucunda fenilalanin bulunur; A ve B zincirleri iki disülfid köprüsü ile birbirine bağlanmıştır; A zinciri üzerinde üçüncü bir disülfid bağı bulunur.

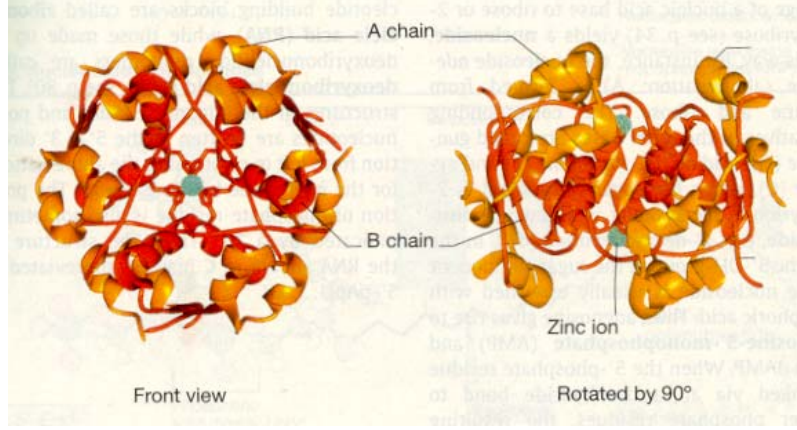


Alkali veya indirgeyici maddelerle disülfid bağının parçalanması insülini inaktive eder.

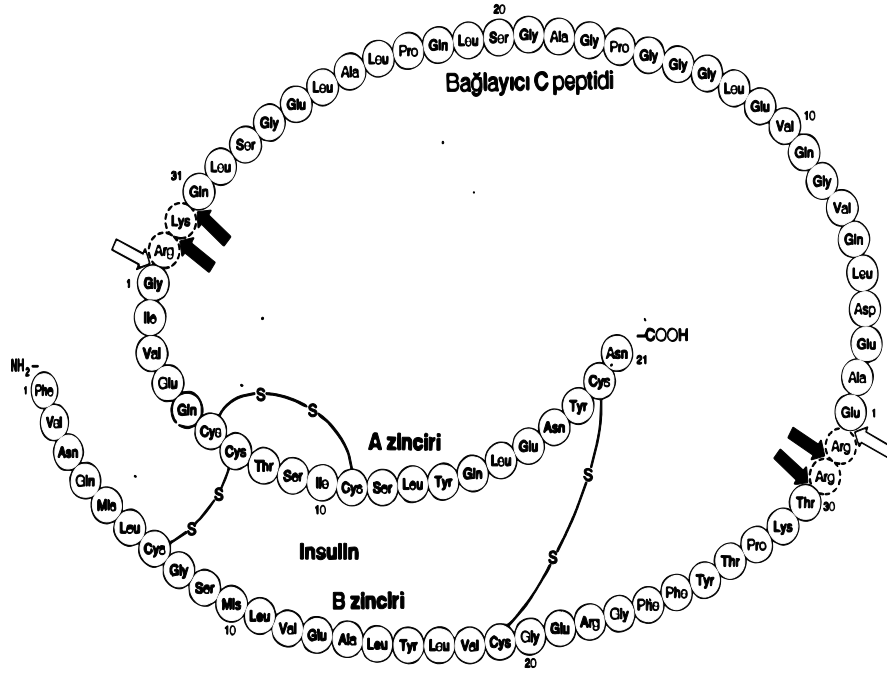
İnsan insülinine en yakın yapıda insülin, domuz insülinidir; bu ikisi, B zincirlerindeki son amino asit bakımından farklıdır ki B zincirinin son amino asidi insanda treonin, domuzda alanindir.

İnsülinin sentezi ve salıverilişi





İnsülin, pankreasın Langerhans adacıkları β -hücrelerinin pürüklü endoplazmin retikulumundaki ribozomlarda **preproinsülin** halinde sentez edilir. Preproinsülindeki önder dizi, endoplazmik retikulumda sentezden hemen sonra ortadan kaldırılır ve stabil ürün olarak **proinsülin** meydana gelir. Proinsülin, N-ucunda normal B zinciri dizisiyle başlar. Proinsülin B zincirinin karboksil ucu, A zinciri dizisinin N-ucuna , C-peptit denen bir bağlayıcı polipeptit ile bağlıdır:



Golgi aygıtı ve salgılayıcı granüllerde C-peptidin proteolitik olarak parçalanıp ayrılmasıyla insülin oluşur. İnsülin, çinko kristallerinde heksamer ve dimerler olarak kondense olur; membrandan yapılmış keseler tarafından hapsolunmuş bulunan tipik B granüllerini oluşturur ve böylece depolanır.

İnsülinin salıverilişinin düzenlenmesi

İnsülin, depo edildiği pankreasın Langerhans adacıklarının β -hücrelerinden ekzositoz ile salgılanır. *Mikrotubulus fonksiyonunu bloke eden vinkristin ve kolşisin gibi maddeler insülin salıverilişini inhibe ederler.*

Kan glukoz düzeyinde hızlı bir artış, 30-50 saniye içinde insülin salıverilişini stimüle eder. *Glukoz, insülin sentezini de stimüle eder; fakat bu etki daha yavaştır ve insülin salıverilişi için gerekenden daha fazla kimyasal enerji gerektirir.*

Amino asitler, bazı gastrointestinal ürünler ve yağ asitleri gibi birçok madde de glukoz varlığında insülin salıverilişini stimüle ederler. *Ağız yoluyla alınan glukoz, pankreas üzerine etki yapan bağırsağa ait faktörlerin salıverilişini stimüle etmek suretiyle de insülin salıverilişini artırır.*

Hipoglisemik ilaçlardan sulfanil üreler, glukozunkinden farklı bir mekanizma ile insülin salıverilişini uyarırlar ve ayrıca glukozun pankreas üzerindeki etkisini kuvvetlendirirler.

α -adrenerjik stimülasyon, insülin salıverilişini inhibe eder. *Hem α -adrenerjik hem β -adrenerjik uyarıcı olan epinefrin, insülin salıverilişini inhibe eder. Ancak α -adrenerjik etki fentolamin ile bloke olduğu zaman epinefrin, insülin salıverilişini artırır.*

İnsülin salıverilişi, santral sinir sistemi tarafından da indirekt olarak etkilenebilir. Ventral medial nükleus lezyonları veya vagusun stimülasyonu, insülin salıverilişini artırır.

İnsülinin etki mekanizması

İnsülin, hedef doku hücrelerinin plazma membranında bulunan spesifik reseptör yerine sıkıca bağlanarak etkili olur. *Her hücrede 10^3 - 10^5 kadar olan insülin reseptörleri, glikoprotein yapısındadırlar ve lektinleri de bağlarlar ki lektinler, insülin etkilerini taklit ederler.* İnsülin reseptörlerinin sayısına, dolaşımdaki insülin düzeyi, diğer hormonların düzeyi, beslenme, viral ve kimyasal hücre transformasyonları gibi bazı faktörler etki eder. *İnsülin düzeylerinin yüksek olduğu obezite ve akromegali gibi durumlarda reseptör sayısı azalır; hedef dokular insüline daha az duyarlı hale gelirler.*

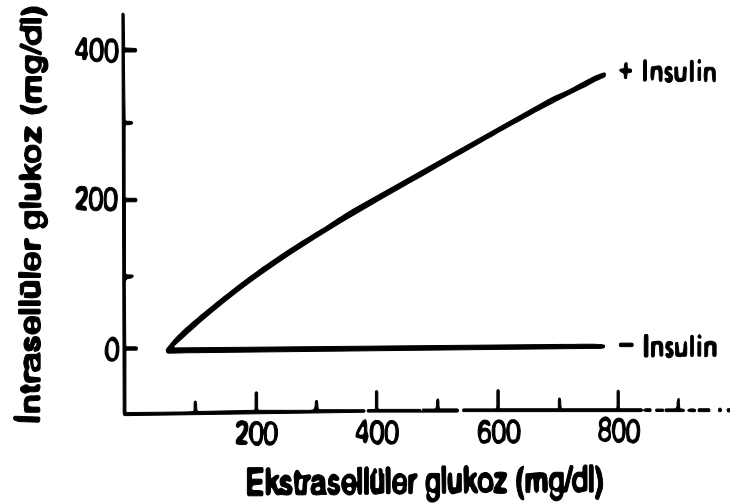
İnsülin ile reseptör birleşmesi sonucunda glukoz, K^+ gibi çeşitli iyonlar ve amino asitler için hücre yüzeyi transport sistemleri uyarılır; glukoz taşıyıcılarının sayısı ve aktivitelerinin artmasına bağlı olarak glukoz, K^+ gibi çeşitli iyonlar ve amino asitlerin hücre içine girişi hızlanır.

İnsülin, hücre içindeki karbonhidrat ve lipid metabolizması ile ilgili enzimlerin aktivitelerini de değiştirir; DNA ve RNA sentezini etkiler. İnsülinin intrasellüler etkinliği için mekanizma kesin belli olmamakla birlikte insülinin intrasellüler enzim aktivitesi üzerine etkisi, cAMP düzeyini bastırmak suretiyle ortaya çıkar; bazı enzim aktiviteleri artarken bazı enzim aktiviteleri azalır.

Tüm organizma üzerine insülinin belli etkisi, normal veya yükselmiş kan glukozunu düşürmektir. İnsülin, glikojen, yağ ve protein sentezini artırır. İnsülin, glikojenin ve trigliseridlerin parçalanması, amino asitlerden glukoz oluşumu ve yağ asitlerinden keton cismi oluşumunu azaltır.

İnsülinin etkileri

İnsülin, kaslar ve yağ dokusu gibi insüline bağımlı organlarda, monosakkaritlerin, amino asitlerin ve yağ asitlerinin hücre içine alınmasını artırır:



İnsülinin kas ve yağ dokudaki primer ve hızlı bir etkisi, glukoz ve glukoz ile ilişkili monosakkaritler, amino asitler ve kalsiyum iyonunun hücre membranından transportunu kolaylaştırmaktır. Kaslarda ve yağ dokuda glukozun hücre tarafından tutulması, daha sonraki intrasellüler glukoz metabolizmasının tümü için hız sınırlayıcı basamaktır.

İnsülin, yağ dokuda yağ sentezini artırır ve epinefrin veya glukagonun etkisi ile ortaya çıkan yağ asitlerinin serbestleşmesini belirgin bir şekilde deprese eder. *İn vivo insülin verilmesinden sonra karaciğerde gözlenen etkilerin birçoğu, dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin azaltılmasıyla ortaya çıkan sekonder değişikliklerin bir sonucu olabilir.*

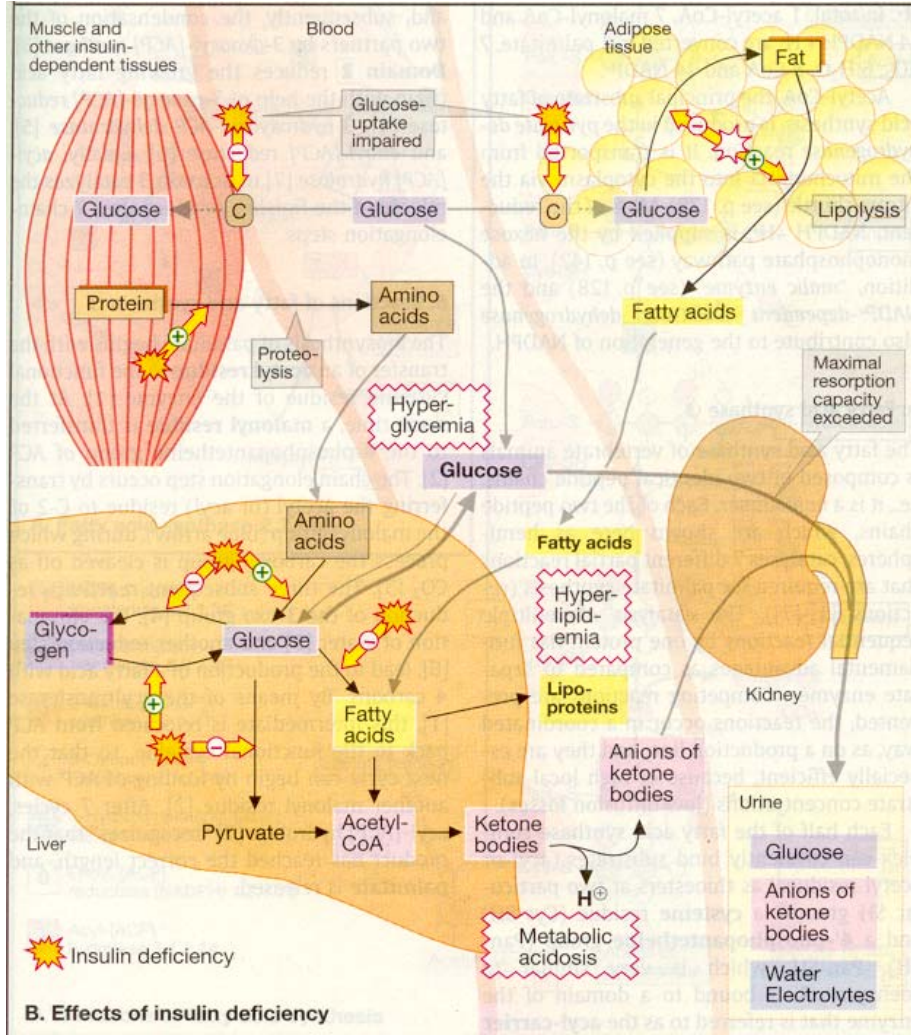
İnsülin, kasta protein sentezini doğrudan artırabilir. Bu etki, insülinin ribozomal düzeyde etki göstererek ribozomun mRNA'dan bilgi çevirme kapasitesini artırma suretiyle olur.

İnsülinin karaciğerdeki etkileri, karaciğere gelen glukozun, amino asitlerin, yağ asitlerinin, potasyum iyonunun miktarında bir azalışa bağlı sekonder etkiler olarak açıklanabilir. *İnsülinin direkt etkileri, yukarıda açıklandığı gibi, glukoz debisinde azalış, protein yıkılımı ve üre oluşumunda azalış, potasyum ve fosfat alınıp tutuluşunda artıştır.*

İnsülin, karaciğerde glukozun kullanılmasında etkili spesifik enzimlerin sentezini de indirekt olarak uyarır ve glukoz oluşumunda etkili spesifik enzimleri baskılar.

İnsülin saliverilişindeki patolojiler ile ilgili klinik durumlar

İnsülinin yetersiz saliverilişi veya insülin antagonistlerinin aktivitelerinin artması halinde, çeşitli metabolik olaylar etkilenir:



İnsülinin yetersiz saliverilişi veya insülin antagonistlerinin aktivitelerinin artması halinde ortaya çıkan ve ağır metabolizma bozuklukları ile karakterize klinik durum, **diyabetes mellitus**dur.

*Diyabetes mellitusun başlıca belirtileri, **hiperglisemi** (kan glukoz düzeyi yüksekliği), glukozüri (idrarla glukoz atılımı), ketonemi (kanda keton cisimlerinin artışı), ketonüri (idrarda keton cisimlerinin çıkışı), asidoz, amino asitlerden glukoz oluşumu artışına bağlı negatif azot dengesidir; ağır olgularda koma gelişebilir.*

İnsülinin aşırı saliverilişi, pankreasın β hücrelerinin normalden fazla fonksiyon göstermeleri ile ilgili olabilir. İnsülin saliverilişi aşırılığında, kan glukozu düzeyi normalin altına düşer (hipoglisemi); az karbonhidrat alınması durumunda hipoglisemik şok ortaya çıkabilir. **Hipoglisemi**, insülin saliverilişi normal olsa dahi glukagon, glukokortikosteroidler, STH, ACTH gibi insülin antagonistlerinin az aktivite göstermelerinin sonucu olarak da gelişebilir.

Kan glukozu düzeyinin anormal derecede azalması, özellikle sinir sistemini ve kasları devamlı olarak güçsüzleştirir.

Glukagon

Glukagon, pankreasın α -hücreleri tarafından sentez edilen bir polipeptit hormondur. *Sintalin* ve kobalt klorür ile, pankreasın α hücreleri tahrip edilebilir; bu durum, glukagon üretiminin ve saliverilişinin durmasına yol açar. Glukagon molekülü, 29 amino asitten kurulmuştur;

sistin, prolin ve izolösin içermez. Glukagon, bağırsak hormonları olan sekretin, vazoaktif intestinal polipeptit ve gastrik inhibitör polipeptit ile yapısal benzerlik gösterir. Glukagonun son zamanlarda memeli beyinde de bulunması, bir nörotransmitter olarak işlev görüyor olabileceğini düşündürmektedir.

Glukagonun salıverilişinin düzenlenmesi

Pankreastan glukagonun salıverilişi, açlık, insülin veya sülfanilüreler tarafından oluşturulan düşük kan glukoz düzeyi durumunda artar. Özellikle arjinin olmak üzere amino asitlerin büyük kısmı da pankreastan hızlı bir glukagon salıverilişine neden olurlar. *Yüksek karbonhidratlı karışık beslenme sırasında insülin daha fazla olmak üzere hem insülin hem glukagon salıverilir; yüksek proteinli bir beslenme sırasında glukagon salıverilişi daha fazladır. Karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde glukagon ile insülinin salıverilişleri arasındaki denge önemlidir.*

Akut strese epinefrin, β -stimülasyonla glukagon salıverilişine neden olur ve α -stimülasyonla insülin salıverilişini inhibe eder.

Pankreastan glukagon salıverilişi, insülin varlığında glukoz tarafından inhibe edilir. Yağ asitleri de glukagon salıverilişini inhibe ederler.

Glukagonun etkileri

Glukagon, cAMP üzerinden hormonal etki gösterir.

Genelde glukagonun etkileri, insülinin etkilerine karşıt olan etkilere sahiptir.

Glukagon, karaciğerden glukozun ve daha az olarak da yağ dokusundan yağ asitlerinin hızlı mobilizasyonunu sağlar; **hiperglisemik-glikojenolitik faktör** diye de bilinir.

Glukagon, glikojen yıkılımını artırır ve sentezini inhibe eder; hepatik glukoz debisini hızlandırır.

Glukagon, amino asitlerden glukoz oluşumunu uyarır ve glukozun oksidasyonunu inhibe eder.

Glukagon konsantrasyonunda artış, keton cisimleri oluşumunu artırır.

Glukagon, yağ dokuda ve olasılıkla karaciğerde, yağların yağ asitlerine ve gliserole parçalanmalarını artırır.

Glikojen ve yağların parçalanması yönünden glukagon ve epinefrin, cAMP sentezi, glikojen ve yağların parçalanmalarını artırma yönünden birbirine benzer şekilde etki gösterirler. ancak glukagon karaciğerde daha aktiftir, epinefrin ise yağ dokuda ve iskelet kasında daha aktiftir.

Glukagon, pankreasın β hücrelerinden insülin salıverilişini uyarır. *İnsülin ve glukagonun kan dolaşımında bulunan düzeyleri, glukozu cevap olarak karşılıklı bir şekilde değişir.*

Somatostadin

Somatostadin, pankreasın Langerhans adacıklarının D-hücrelerinden ve hipotalamustan salıverilen bir peptit hormondur; hipotalamustan salıverilen büyüme hormonu salıverilişini inhibe eden faktör olarak da bilinir.

Somatostadin, insülin ve glukagon salıverilişini inhibe eder; bu hormonların salıverilişlerinde parakrin bir düzenleyici olarak işlev görür.

Somatostatin, gastrin ve sekretinin salgılanmasını, glukozun gastrointestinal emilimini, pankreasın ekzokrin işlevlerini bastırır; safra kesesi kontraksiyonunu azaltır; gastrik boşalmayı ve duodenal motiliteyi yavaşlatır.

Somatostatin, beyinde nörotransmitter olarak işlev görür.

Pankreatik polipeptit

Pankreatik polipeptit, pankreasın F-hücrelerinden salıverilen, 36 amino asit içeren, glukagona kimyasal benzerliği olan, daha çok gastrointestinal sisteme etkili bir hormondur.

Pankreatik polipeptit salıverilişi, vagal kontrol altındadır. Proteinden zengin diyet, pankreatik polipeptit salıverilişini artırır.

Pankreatik polipeptidin, glukagon benzeri, glikojeni parçalayıcı etkisi vardır.

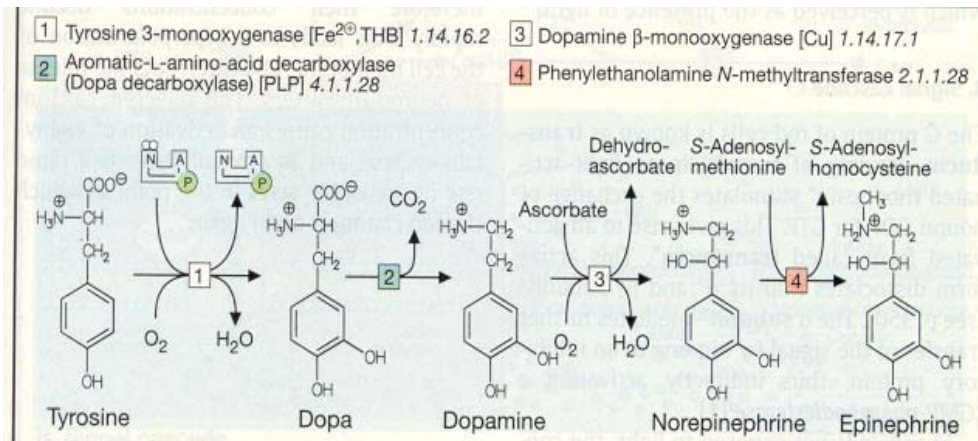
Adrenal medülla hormonları

Adrenal medülla hormonları, böbrek üstü bezinin medülla kısmında oluşturulan, yapısal olarak tirozin amino asidi türevi olan **epinefrin (adrenalin)** ve **norepinefrin (noradrenalin)**dir.

Adrenalin, noradrenalin ve bunların sentezinde ara ürün olan dopamin, **katekolaminler** olarak da bilinirler.

Katekolaminler [Epinefrin (adrenalin) ve norepinefrin (noradrenalin)]

Katekolaminler, tirozin amino asidinden sentez edilirler:



Sitoplazma içinde tirozin, **tirozin hidroksilaz** enzimi etkisiyle **DOP**Aya (dihidroksifenilalanin) çevrilir. *Tirozin hidroksilaz*, Cu²⁺ a bağımlı değildir ve α-N-metil-p-tirozin tarafından inhibe edilir.

DOPA, kan-beyin bariyerini aşabilir ve bu nedenle Parkinson hastalığında beyin katekolaminlerini artırmak amacıyla kullanılır.

Tirozinden oluşan DOPA, piridoksal fosfata (PLP) bağımlı bir **amino asit dekarboksilaz** tarafından sitozolde **dopamine** çevrilir.

Dopamin, kromaffin granülleri içine girer ve burada **dopamin β-hidroksilaz** tarafından **norepinefrine** çevrilir.

Norepinefrin, **feniletanolamin N-metil transferaz** etkisiyle metillenerek **epinefrine** çevrilir.

Norepinefrin ve bunun metillenmiş şekli olan epinefrin, kromaffin granüllerde bir kompleks şeklinde depolanırlar. Bu komplekste 4 mol hormona karşılık 1 mol ATP ve çözünebilen özel bir protein olan kromogranin a bulunur. *İnsanda böbrek üstü bezi medüllası içindeki katekolamin aktivitesinin yaklaşık %80'i epinefrindir; norepinefrin, başlıca sempatik sinirler içinde bulunur. Hayvanlarda durum farklıdır; çoğu yetişkin memelide epinefrin daha çoktur;*

kedide ve aslanda ise norepinefrin oldukça yüksek miktarda, piliçlerde yaklaşık %80 oranında bulunur.

Katekolaminlerin salıverilişinin düzenlenmesi

Kromaffin granüllerde depolanmış olan katekolaminler, kalsiyuma bağımlı bir ekzositoz yoluyla salıverilirler. Katekolamin salıverilişi, β -adrenerjik stimülasyonla uyarılır ve α -adrenerjik stimülasyonla inhibe edilir.

Plazmada aktif katekolamin düzeyinin düzenlenmesi, sentez, salgılanma, yeniden alınıp tutuluş ve katabolizma kademelerinde kontrol edilir.

Katekolaminler, sentezlerinde ilk basamak olan tirozin hidroksilaz düzeyinde kendi sentezlerinin allosterik inhibitörleridirler.

Epinefrin ve norepinefrine yapısal bakımdan benzeyen yalancı nörotransmitterler de katekolaminlerin ya sentezini ya depolanmasını önlerler. Bu maddeler, normal sempatik stimülasyon sırasında katekolaminler yerine salıverilirler. Bu maddeler veya onların prekürsörleri, kliniksel olarak, aktif katekolaminlerin salıverilişini azaltmak amacıyla ve böylece hipotansif maddeler olarak kullanılabilirler. β -hidroksitiramin, α -metil norepinefrin, metaraminol gibi yalancı transmitterler, başlangıçta dokularda hormon bağlanışını önlemek suretiyle çoğu kez kanda dolaşan hormonları artırır.

Uzun süren stres, beslenme, ACTH veya kortikosteroid alımı, hipofiz hiperaktivitesi, β -adrenerjik stimülasyon, katekolamin sentez yolundaki enzimlerin tümünü yavaş yavaş artırır. *Sürrenal korteksin glukokortikoidleri, epinefrin sentezi için son enzim olan feniletanolamin N-metiltransferazı özellikle stimüle ederler.*

Ekzositik salgılanma, kolinerjik kontrole karşı büyük ölçüde duyarlıdır; asetilkolin, belirgin bir şekilde pozitif düzenleyicidir. *Kolinerjik stimülasyon da görünüşte hipotalamusta stresle bağlantılı bir sinyal tarafından düzenlenmektedir.*

Hipoglisemide, santral sinir sistemi hücreleri durumu algılar; sempatik deşarjların yayılmasına neden olur ve adrenal medüller sekresyon uyarılır.

Katekolaminlerin metabolizması

Dolaşıma salıverilmiş olan katekolaminler, hedef dokuda veya karaciğerde metabolize edilirler. *Epinefrinin ancak %6 kadarı idrar içinde değişmemiş şekilde dışarı atılır.*

Katekolaminlerin en büyük kısmı, fenol gruplarının bir seri metilasyonları veya yan zincirdeki aminlerin oksidasyonları şeklinde metabolize edilirler.

Katekolaminlerin metilasyon reaksiyonları, sitozolik bir enzim olan **katekolamin-O-metil transferaz (COMT)** tarafından katalize edilir. **COMT**, Mg^{2+} a bağımlıdır ve metil kaynağı olarak S-adenozilmetiyonin (SAM) kullanır.

Katekolaminlerin oksidasyon reaksiyonu, mitokondrial bir enzim olan **mono amino oksidaz (MAO)** tarafından katalize edilir. **MAO**, çok çeşitli katekollerin yan zincirlerinin oksidasyonunu katalize etme yeteneğinde bir seri izoenzimi kapsar.

COMT ve MAO aktivitesi, özellikle karaciğer içinde yüksektir.

Epinefrin ve norepinefrinin metabolize olması ile oluşan metabolitler idrarla atılırlar. Epinefrin ve norepinefrinin idrarda en bol bulunan metabolitleri, vanilil mandelik asit (**VMA**) ve metanefrindir. *Katekolaminlerin idrardaki metabolitleri, en büyük kısmı ile, sülfat veya glukuronik asit konjugeleri şeklindedirler.*

Katekolaminlerin etkileri

Epinefrinin etkileri

Epinefrin, diğer endokrin organlar dahil bir çok dokuda β - ve α -adrenerjik reseptörlere bağlanır ve onları stimüle eder.

β -adrenerjik reseptörler, çizgili kaslarda ve karaciğerin parankim hücrelerinde bulunurlar. β -adrenerjik stimülasyon, cAMP üzerinden hormonal etki oluşturur. Epinefrin, β -adrenerjik stimülasyon yoluyla çeşitli organlarda çeşitli etkilerin ortaya çıkmasına neden olur: 1) Epinefrin, özellikle çizgili kaslarda glikojenin yıkılımını artırır ve glikojen sentezini azaltır. 2) Epinefrin, kalp kası üzerine inotropik etki gösterir ve kardiyak debiyi hızla artırır. 3) Epinefrin, düz kasların tonusunu belirli ölçüde düşürür. 4) Epinefrin, yağ dokuda yağların parçalanmasına ve yağ asitlerinin dolaşıma salıverilmesine neden olur. 5) Epinefrin, glukagon, tiroksin, kalsitonin, parathormon, renin, eritropoietin ve gastrin salıverilişini artırır.

α -adrenerjik reseptörler, başlıca damarların düz kaslarında bulunurlar. α -adrenerjik stimülasyon, kan basıncının yükselmesine neden olur. Epinefrin, pankreasta α -reseptörlere bağlanarak insülin salıverilişini direkt olarak inhibe eder; ancak fentolamin ile α -adrenerjik etki bloke edildiğinde epinefrin, insülin salıverilişini artırır.

Epinefrin, korku, aşırı ısı düşüşü, yoğun kas faaliyeti ve oksijen azlığı, kan şekeri düzeyinde ani düşme gibi büyük stres durumlarına vücudun uymasında önemli rol oynar. Epinefrin, kas hareketleri için başlıca yakıtı oluşturan yağ asitlerini hızla sağlayarak, kaslarda glukoz alınıp tutulmasını azaltarak, karaciğerde glikojenden glukoz ayrılması (glikojenoliz) ve amino asitlerden glukoz oluşmasını (glukoneojenez) uyarma suretiyle glukoz debisini artırarak glukozun santral sinir sistemi için saklanması sağlar ve böylece stresle mücadelede etkili olur.

Norepinefrinin etkileri

Norepinefrin, küçük dozlarda primer olarak α -adrenerjik reseptörlere etki eder. Norepinefrinin iyi bilinen bir etkisi, vasküler venöz kontraksiyondur; kan basıncının yükselmesine neden olur. *Dihidroergotamin, α -reseptörleri bloke ederek kan basıncını düşürücü etki yapmaktadır.*

Norepinefrin, esas olarak sempatik sinirlerde nörotransmitter olarak görev yapar.

Epinefrin ve norepinefrin, belli etki farklılıkları göstermektedirler: 1) Glikojenden glukoz ayrılması ve metabolizma üzerine etki, epinefrinde daha kuvvetlidir. 2) Kan basıncı artması, epinefrinin kan volümünü artırmasından, norepinefrinin periferik damarlarda kontraksiyon yapmasından ileri gelir. 3) Kalbin koroner damarları, hem epinefrin hem norepinefrin etkisiyle genişler.

Dopaminin etkileri

Dopamin, dokularda dopamin reseptörlerine bağlanarak etkili olur; esas olarak nörotransmitterdir.

Katekolaminlerin aşırı salgılanması ile ilgili klinik durumlar

Katekolaminlerin sürekli olarak aşırı salgılanması, **feokromasitoma** diye tanımlanan, hipertansiyon ile karakterize bir klinik tabloya yol açar.

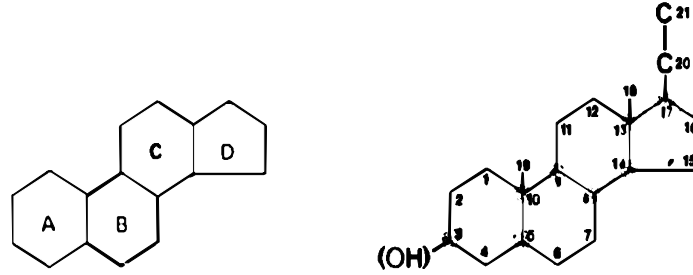
Feokromasitomada neden, kromaffin hücrelerin bazı tümörleridir. Feokromasitomada hipertansiyonu oluşturanın, norepinefrin yüksekliği olduğu düşünülmektedir.

Feokromasitomada, hipertansiyon ile birlikte hiperglisemi ve glukozüri de vardır; plazmada epinefrin ve norepinefrin düzeyi, normalin 500 katına kadar yükselir; plazmada serbest yağ asitleri artmıştır; bazal metabolizma hızlanmıştır.

Feokromasitomada idrarda katekolamin metabolitleri arttığından, feokromasitomanın tanısı için 24 saatlik idrarda VMA ölçümü yapılması yararlı olur.

Adrenal korteks hormonları (sürrenal korteks hormonları, kortikosteroidler)

Sürrenal korteks hormonları, steroid türevi hormonlardır. Bütün steroid hormonlar, kimyasal çekirdek olarak steran halka sistemine sahiptirler:



Böbrek üstü bezi kabuğunun zona fasciculata bölümünden **glukokortikoidler**, zona glomerulosa bölümünden **mineralokortikoidler**, zona retikularis ve zona fasciculata bölümlerinden **sürrenal korteks androjenleri** sentez edilir ve salıverilirler.

Böbrek üstü bezi kabuğundan yaklaşık 50 kadar steroid izole edilmiştir; ancak bunların pek azı önemli fizyolojik etkiye sahiptirler.

Glukokortikoidler: 21 karbonlu steroid hormonlardır. **Kortizon, hidrokortizon (kortizol), kortikosteron** ve **11-dehidrokortikosteron**, önemli fizyolojik etkileri olan glukokortikoidlerdir. *Kortizol insanda ve balıkta, kortikosteron ise kemiricilerde önemli glukokortikoidlerdir.*

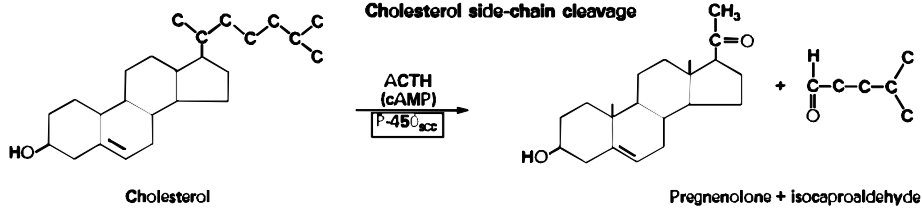
Mineralokortikoidler: 21 karbonlu steroid hormonlardır. **Aldosteron**, önemli fizyolojik etkileri olan mineralokortikoiddir.

Sürrenal korteks androjenleri: 19 karbonlu steroid hormonlardır. **Dehidroepiandrosteron (DHEA)** ve **androstenedion**, önemli fizyolojik etkileri olan sürrenal korteks androjenleridir.

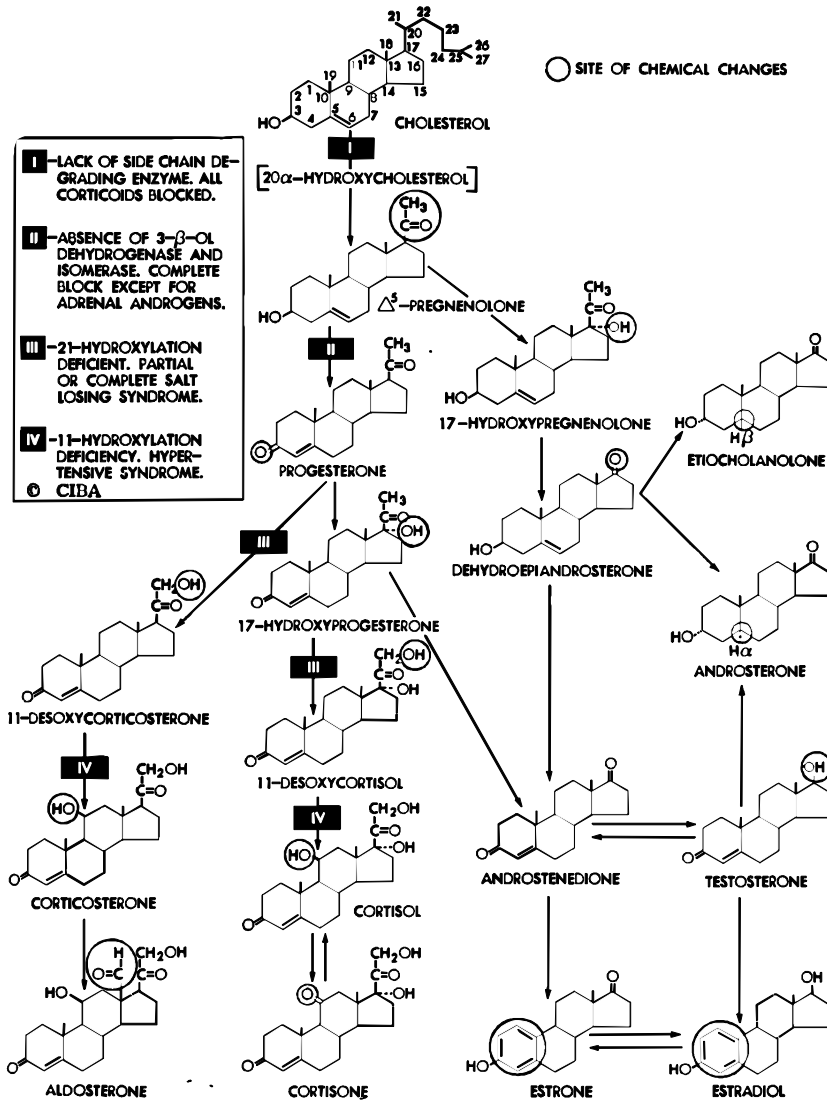
Steroid hormonların biyosentezi

Bütün steroidlerin biyosentezinde ilk prekürsör, **asetil-KoA**'dır. Asetil-KoA'dan önce **kolesterol** sentezlenir. Kolesterol, böbrek üstü bezi kabuğunda esterleşmiş olarak bol miktarda bulunur. Steroid hormonların sentezi için, kolesterol esterlerinden serbest kolesterol oluşur ki bu olay, ACTH tarafından düzenlenir.

Serbest kolesterol, **desmolaz enzim sistemi** tarafından katalizlenen bir seri yan zincir kopması ve oksidasyondan sonra **pregnenolona** çevrilir ki bu dönüşüm, ACTH tarafından uyarılır:



Pregnenolon, kendisinden diğer bütün steroid hormonların meydana geldiği ana steroiddir. Pregnenolon, ya bir **dehidrojenaz** etkisiyle **progesterona** ya da spesifik bir **17-hidroksilaz** etkisiyle **17-hidroksipregnenolona** çevrilir. Progesteron ve 17-hidroksipregnenolon, endoplazmik retikulum mitokondrilerinde, moleküler oksijene ve NADPH'a gereksinim gösteren spesifik **oksijenazlar** ve **dehidrojenazlar** tarafından, C-11, C-17 ve C-21 pozisyonlarına hidroksil veya keto gruplarının eklenmesi suretiyle çeşitli aktif hormonlara çevrilirler:



ACTH, kolesterol esterlerinden serbest kolesterol oluşumu ve serbest kolesterolden pregnenolon oluşumunu düzenler.

Progesterondan oluşan **11-deoksikortikosteron (DOC)**, sürrenal kortekste hem kortikosteronun hem de aldosteronun ön maddesidir.

Sürrenal korteks androjenleri olan **dehidroepiandrosteron (DHEA)**, 17-hidroksipregnenolondan ve **androstenedion**, dehidroepiandrosterondan (DHEA) sentezlenirler.

Küçük miktarlarda oluşan böbrek üstü bezi östrojenleri, dehidroepiandrosterondan (DHEA) veya testosterondan sentezlenebilirler.

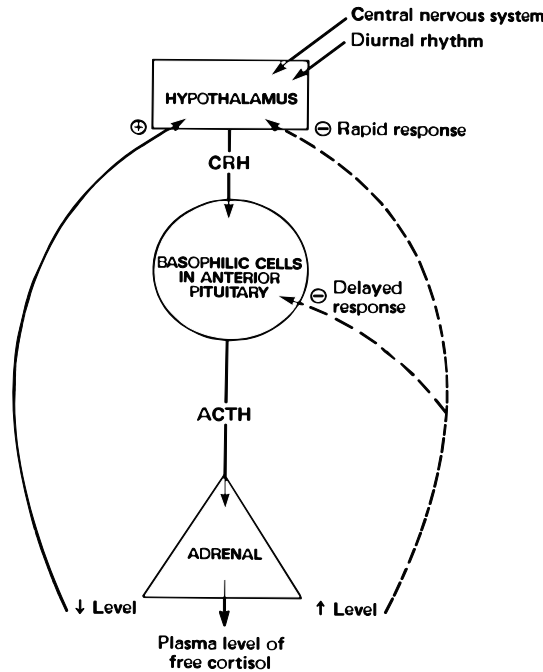
Doğal steroidlerin analogları

Kortizon, kortizol ve kortikosteronun 9 α - pozisyonuna flüor gibi bir halojenin sokulmasıyla, tuz tutucu etkileri yüksek olan sentetik steroidler elde edilmiştir. Bunların bir örneği, **9 α -flüorokortizon**dur.

1.ve 2.karbonlar arasına bir çift bağın sokulmasıyla, tuz tutucu etkileri tedavi dozunda zayıf, antiinflamatuvar etkileri güçlü olan steroidler de elde edilmiştir. Bunlardan kortizonun analogu **prednizon** ve kortizolün analogu **prednizolon**dur. **Deksametazon** da prednizolonun sentetik bir analogudur ve kortizolden yaklaşık olarak 30 kat güçlü antiinflamatuvar etkiye sahiptir.

Kortikosteroidlerin salıverilişinin düzenlenişi

Glukokortikoidler ve sürrenal korteks androjenlerinin sentez ve salıverilişleri, hipofiz hormonu olan ACTH tarafından kontrol edilir. ACTH'un salıverilişi de stres sırasında hipotalamustan bolca salıverilen kortikotropin salıverici faktör (CRF) tarafından düzenlenmektedir. ACTH'un salıverilişi, ayrıca dolaşımdaki kortikosteroidler tarafından feedback olarak kontrol edilir ki kortizol, insanda en önemli düzenleyicidir:



Kortizol üretiminde eksiklik, ACTH aşırılığına bağlı olarak sürrenal korteks androjenlerinin de aşırı derecede oluşmasını teşvik eder ve böylece androgenital sendromun çeşitli şekillerinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Dehidroepiandrosteronun sülfatlanmış türevi olan dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-SO₄), genellikle genç erkeklerin plazmasında yüksek düzeyde bulunur; kadınlarda androgenital sendromun çeşitli şekillerinde yükselir.

Sürrenal kortekste bulunan büyük miktarlarda askorbik asit, steroid sentezi için gereken NADPH'a bağımlı hidroksilazlar için indirgeyici ekivalanlar sağılar.

Aldosteron sentezi, başlıca hiponatremi, hiperpotasemi ve ekstrasellüler sıvı volümünde bir azalma ile uyarılır. Hipernatremi, hipopotasemi ve ekstrasellüler sıvı volümünde artma, aldosteron salıverilişini bir tip feedback düzenleniş ile inhibe eder. *ACTH*, *aldosteron sentezini etkilemez*.

Böbrek, **renin-anjiotensin sistemi** aracılığıyla, aldosteron salıverilişini kontrolde önemli bir organdır. Ekstrasellüler sıvı volümünde azalıştan ileri gelen kan basıncı ve böbreğe kan akımı azalması durumunda böbreğin jukstaglomerüler hücreleri tarafından renin salıveriliş artar. Renin, anjiotensinojeni (renin substrat) anjiotensin I'e çevirir. Anjiotensin I, akciğerlerde anjiotensin II'ye çevrilir. Anjiotensin II de aldosteron oluşturan hücreleri doğrudan uyarır.

Aldosteron salıveriliş, siroz, nefroz ve bazı kalp yetmezliklerinde artar. Bunun sonucunda sodyum ve su retansiyonu olur ve bu hastalıkların bazılarının karakteristiği olan  dem, daha ağır hale gelir.

Spironolakton (aldakton), aldosteron reseptörü ile inaktif bir kompleks oluşturmak suretiyle aldosterona antagonist olarak etki gösterir. Bu nedenle spironolakton (aldakton), aşırı derecede aldosteron meydana gelişiyle karakterize olan hiperaldosteronizm hallerinde görülen  demin tedavisinde diüretik olarak kullanılır.

Kortikosteroidlerin trasportu, metabolizması ve atılımı

Plazma kortizolünün yaklaşık %90'ı kanda kortikosteroid bağlayıcı globülin (**CBG**) veya **transkortin** adı verilen spesifik bir  -globüline gevşek bağlı olarak taşınır ve inaktiftir; serbestleştikten sonra aktif olur. * strojenler, transkortini artıracak bağlı kortizol  artırırlar; progesteron ise transkortine bağlanarak serbest kortizol  artırır*.

Aldosteron, daha çok albumine bağlanarak taşınır.

Kortikosteroidlerin inaktivasyonu, karaciğerde steroid çekirdeği değişmeden, NADPH'a gereksinim gösteren dehidrojenazlar etkisiyle halka indirgenmesi ve NADH veya NADPH'a gereksinim gösteren dehidrojenazlar etkisiyle C-3 konumundaki keto grubunun indirgenmesi suretiyle olur.

Plazma kortizol , yaklaşık 4 saatlik yarı ömre sahiptir; %70'i idrarla, %20'si feçesle, geri kalanı olasılıkla deri yoluyla vücuttan atılır. * drardaki steroidlerin yaklaşık %25-50'si 17 ve 21 karbonlu steroid karboksilik asitler şeklinedirler. Safra ile bağırsak içine atılan serbest veya konjuge kortikosteroidler, kısmen enterohepatik dolanım yoluyla bağırsaktan yeniden emilirler ve en sonunda idrarla dışarı atılırlar*.

Sürrenal korteks androjenlerinin başlıcası olan androstenedion, karaciğerde, büyük miktarda aldosterona dönüşür. Bu aldosteronun periferik biyolojik aktivitesi yoktur; hemen indirgenme ve konjuge olma suretiyle inaktif olur ve idrarla atılır. *Sürrenal korteks androjenlerinin çoğu idrarla 17-ketosteroidler (17-KS) halinde atılırlar.  drardaki 17-ketosteroidlerin kadında hemen hepsi ve erkekte 2/3'  sürrenal korteks androjenlerine ait olduğundan sürrenal korteks hastalıklarının tanısında 24 saatlik idrarda 17-KS tayini yapılması yararlı olur*.

 drarda kortizol, 17-hidroksisteroid ve 17-ketosteroid atılımının kanda kortizol düzeyinin     lmesi suretiyle sürrenal korteks aktivitesi hakkında bilgi edinilebilir.

Kortikosteroidlerin etkileri

Kortikosteroid hormonlar, solubl proteinler olan intrasellüler reseptörlere bağlanma ve nükleer düzeyde gen aktivasyonu suretiyle hormonal etki gösterirler. Sitozolda, glukokortikoidler ve mineralokortikoidler için iki ayrı spesifik reseptör vardır.

Glukokortikoidlerin etkileri

Glukokortikoidler, metabolik, antiinflamatuvar, immunosupressif, sekretuvar, osteoporoz yapıcı, sürfaktan oluşumunu artırıcı, eritropoietik sistemi uyarıcı etkilere sahiptirler.

Glukokortikoidlerin metabolik etkileri, insüline antagonisttir. Glukokortikoidler, dolaşımdaki glukozu, yağ asitlerini ve amino asitleri artırır. Glukokortikoidler, karaciğerde anabolik etkilidirler; kas, lenfoid doku, deri, bağ dokusu ve yağ doku gibi periferik dokularda katabolik etkilidirler. Glukokortikoidler, kalp, beyin ve eritrositlerde oldukça inaktiftirler.

Glukokortikoidlerin karbonhidrat metabolizmasına etkileri, karaciğerde amino asitlerden glukoz oluşumunu (glukoneojenez) uyarma ve glikojenden glukozun açığa çıkışını artırma şeklinde; periferik dokularda ise, glukozun alınımı ve glukozun yıkılımını azaltarak glukozu yedekte tutma eğilimi şeklindedir.

Glukokortikoidlerin lipid metabolizmasına etkileri, yağ dokusunda yağların parçalanmasını artırma şeklindedir. Ancak, glukoz metabolizması da bozulduğunda, gliserol-3-fosfat azalmasına bağlı olarak yağ sentezi de bozulur.

Glukokortikoidlerin protein metabolizmasına etkileri, karaciğerde total protein sentezini artırma; periferik dokularda ise protein sentezini azaltma ve protein yıkılımını artırma şeklindedir.

Glukokortikoidlerin elektrolit ve su metabolizmasına etkileri, sodyum ve su tutucu, potasyum ve kalsiyum atılımını artırıcı etkidir.

Glukokortikoidler, yüksek konsantrasyonlarda hücrel koruyucu reaksiyonları azaltarak, özellikle lökositlerin travmaya uğramış alanlara göç etmelerini geciktirerek antiinflamatuvar etki gösterirler. Bu etkinin bir kısmı, kortizolün spesifik prostaglandinlerin sentez ve salgılanmasını azaltmasına bağlı olabilir.

Kortizol, enfeksiyonlar, allerjik haller ve anafaksi ile ilişkili immun yanıtları azaltır. Steroid etkilerin çoğu, timusa bağımlı lenfositler (T-lenfositler) düzeyindedir. Glukokortikoidler, kanda eozinofil sayısında azalmaya neden olurlar.

Glukokortikoidlerle kronik tedavi, mide tarafından hidroklorik asit ve pepsinojen salgılanmasını, pankreastan tripsinojen salgılanmasını artırır.

Glukokortikoidler, kemiğin osteoid matriksini azaltarak osteoporoza ve vücuttan aşırı derecede kalsiyum kaybına neden olurlar. *Osteoporoz, uzun süren glukokortikoid ile tedavinin önemli bir komplikasyonudur.*

Glukokortikoidler, akciğerde sürfaktan oluşumunu artırır. Bu nedenle, erken doğum olasılığı olan gebelerde bebekte sürfaktan oluşumunu hızlandırmak ve böylece prematüre bebekte respiratuvar distres sendromunu önlemek için kullanılırlar.

Glukokortikoidler, eritropoietik sistemi uyarırlar.

Mineralokortikoidlerin etkileri

Aldosteron, kortizolün 1000 katı kadar etkili olmak üzere böbrek tubulusları tarafından sodyum ve klorür geri emilimini artırır; bunların ter bezleri, tükürük bezleri ve gastrointestinal

kanal yolu ile atılmalarını azaltır. Aldosteron, ekstrasellüler sıvı volümü artışına ve hipertansiyona neden olur.

Sürrenal korteks androjenlerinin etkileri

Sürrenal korteks androjenleri, azot, fosfor, potasyum, sodyum ve klorür retansiyonu oluştururlar. Kadınlarda aşırı miktarda bulunmaları erkekleşme belirtilerine neden olur.

Plazmada patolojik sürrenal korteks hormonu düzeyi ile ilgili klinik tablolar

Glukokortikoid azlığı ile ilgili olarak insanlarda **addison hastalığı**, çoğu kez tüberküloz gibi bir enfeksiyon, tümör veya otoimmüniteye bağlı sürrenal korteks hasarı veya ACTH'un yetersiz üretimi sonucu ortaya çıkar. Addison hastalığı, genellikle pernisiyöz anemi, diyabet, hipotiroidizm gibi başka endokrin anormallikle birlikte bulunur. Addison hastalığında, idrarla aşırı derecede NaCl kaybı, hiponatremi, hiperpotasemi (hiperkalemi), kan basıncı düşüklüğü (hipotansiyon), hipoglisemi, kas güçsüzlüğü, düşük vücut sıcaklığı, gastrointestinal bozukluklar ve gittikçe artan kahverengimsi pigmentasyon gibi belirtiler saptanır.

Glukokortikoid fazlalığı ile ilgili olarak insanlarda **Cushing sendromu**, sürrenal korteks adenomu varlığında oluşur. *Hipofiz adenomu varlığında, aşırı ACTH salıverilişine bağlı Cushing hastalığı oluşur.* Cushing sendromu ve Cushing hastalığında, yağın santripedal dağılımı nedeniyle trunkal obezite, kadınlarda aşırı kıllanma (hirsutismus) ve akne, aydede yüzü görünümü, sodyum ve su tutuluşuna bağlı ödem, kan volümü artışı ve hipertansiyon, karbonhidrat intoleransı, negatif azot dengesi, hipopotasemi gibi belirtiler saptanır; plazmada ve idrarda kortizol düzeyi yüksektir.

Mineralokortikoid fazlalığı ile ilgili olarak, sürrenal kortekste aldosteronamalar nedeniyle ortaya çıkan **primer aldosteronizm (Conn sendromu)** ve renal kan akımında azalma nedeniyle ortaya çıkan **sekonder aldosteronizm** tanımlanmıştır. Primer aldosteronizmde biyokimyasal bozukluk, böbrek üstü bazlerinin 17-hidroksilasyonları oluşturmada ve dolayısıyla progesteronu 17-hidroksiprogesterona saptırmada bir yeteneksizliği olabilir.

Primer aldosteronizmde plazma aldosteron düzeyi yüksek, renin düzeyi düşüktür. Primer aldosteronizmde plazmada aşırı miktarda aldosteron varlığı, vücutta sodyum tutulmasına neden olur. Artan sodyum konsantrasyonu, ADH salıverilişini ve su tutulmasını uyarır, potasyum eksikliği oluşur. *Serumda devamlı olarak düşük potasyum düzeyi olması primer aldosteronizmde karakteristik bir bulgudur. Tümörün cerrahi olarak çıkarılması veya aldosteron antagonisti spironolakton (aldakton) verilmesi, serum potasyumunu normal düzeylerine döndürür.* Primer aldosteronizmde, su fazlalığına ait klinik belirti olarak hipertansiyon görülürse de ödem ender görülür; hipopotasemiye (hipokalemi) bağlı kas zayıflığı, kardiyak aritmiler, paralitik ileus da önemli belirtilerdir.

Sürrenal korteks androjenlerinin fazlalığı ile ilgili olarak, böbrek üstü bezlerinin doğumdan önceki hiperplazisi nedeniyle ortaya çıkan **kongenital erkekleştirici hiperplazi** ve doğumdan sonraki hiperplazisi nedeniyle ortaya çıkan **adrenogenital sendrom** tanımlanmıştır. Kongenital erkekleştirici hiperplazide ve adrenogenital sendromda kadında erkeğe ait sekonder seks karakteristikleri belirir; aşırı sürrenal korteks androjeni üretiminin göstergesi olarak plazmada dehidroepiandrosteron (DHEA) ve idrarda 17-KS'ler artmıştır. *Sürrenal korteks androjenlerinin aşırılığının tanısı için plazmada dehidroepiandrosteron (DHEA) ve 24 saatlik idrarda 17-KS tayini yararlıdır.*

Erkek cinsiyet hormonları (androjenler)

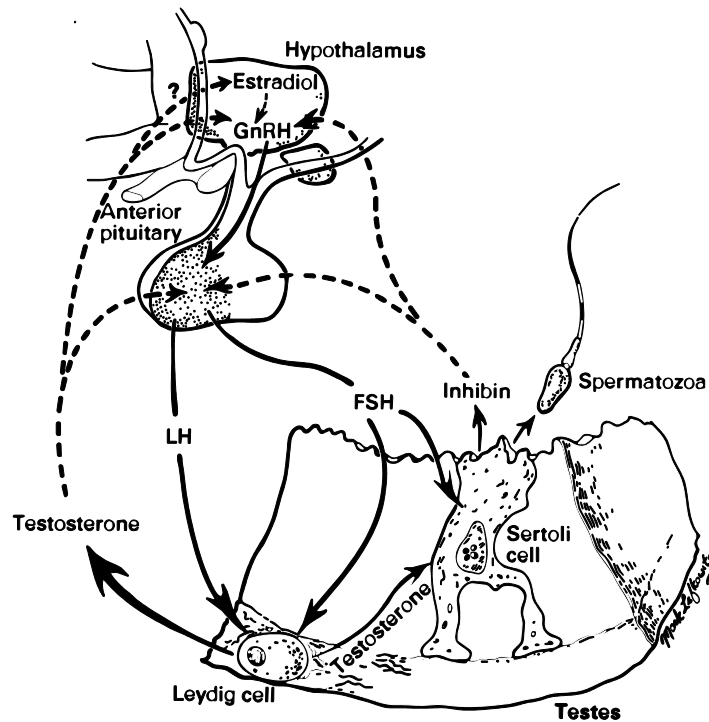
Androjenler, 19 karbonlu steroid hormonlardır. Başlıca erkek cinsiyet hormonu olarak **testosteron** bilinir; **dehidroepiandrosteron (DHEA)** ve **androstenedion**, nispeten zayıf androjenlerdir.

Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenedion, hem sürrenal kortekste hem gonadlarda sentez edilir ve salıverilirler. Erkeklerde ve kadınlarda DHEA'un en önemli kaynağı sürrenal kortekstir. Sürrenal korteks kökenli dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-SO₄), genellikle genç erkeklerin plazmasında, testosterondan 400 kat yüksek düzeyde bulunur.

Testosteron, testislerin Leydig hücrelerinde kolesterol, pregnenolon, progesteron, 17-hidroksiprogesteron ve androstenedion üzerinden sentezlenir; değişik bir yol, 17-hidroksipregnenolon ve dehidroepiandrosteron üzerindendir. Genellikle genç erkeklerin plazmasında yüksek düzeyde bulunan sürrenal korteks kökenli DHEA-SO₄ testislerde DHEA'a dönüştürülerek ek bir testosteron kaynağı sağlar.

Steroid hormonlar olarak androjenler hem sürrenal kortekste hem testiste sentez edildikleri halde glukokortikoidler ve mineralokortikoidler testiste sentez edilemezler. Bunun nedeni, glukokortikoidler ve mineralokortikoidlerin sentez yolunda önemli olan 11-hidroksilaz aktivitesinin testiste olmamasıdır.

Testiküler fonksiyon, hipofizer FSH ve LH tarafından kontrol edilir; plazma testosteron düzeyinde artma, LH salıverilişinde feedback inhibisyona neden olur:

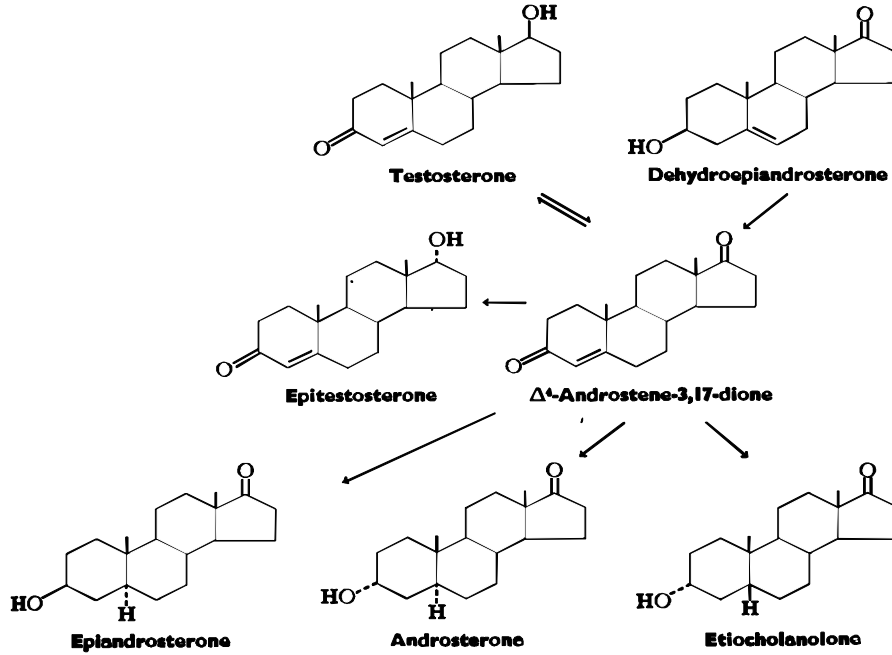


FSH, aynı zamanda LH reseptörlerini ortaya çıkarır ve böylece hedef doku cevabını artırır. Cerrahi veya emosyonel stres sırasında kan testosteron düzeyi azalır.

Androjenlerin transportu ve metabolizması

Androjenler, spesifik bir plazma proteinine bağlanarak taşınırlar. Plazmadaki testosteronun yaklaşık %99'u testosteron bağlayan globüline bağlıdır ve aktif değildir. *Östrojen tedavisi, plazmada androjen taşıyan proteinleri artırarak serbest androjenik etkide azalmaya neden olur.*

Testosteron yıkılımının başlıca yolu, karaciğerde, androstenediona oksidasyonu ve bundan A halkasındaki doymamış bağıın saturasyonu ve keto gruplarının indirgenmesidir:

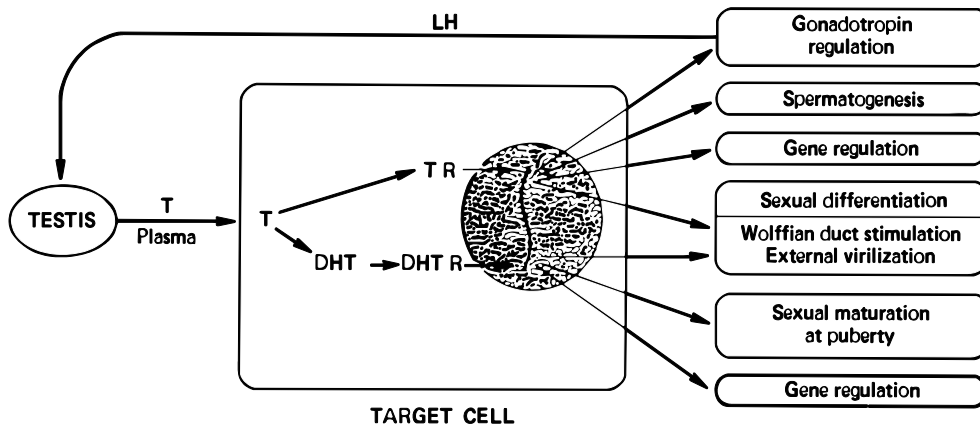


İdrarla atılan başlıca testosteron metabolitleri, idrarın temel 17-KS'leri olan androsteron ve etiocholanolondur. İdrarda 17-KS'ler, glukuronatlar ve sülfatlar halinde bulunurlar.

Androjenlerin etkileri

Androjenler, diğer steroid hormonlar gibi, nükleer düzeyde gen aktivasyonu suretiyle hormonal etki gösterirler. *Bazı hedef dokularda testosteron, 5α-redüktaz tarafından aktif intrasellüler androjen olan dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür ki sitozol reseptörlerinin azalması veya testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünde bir bozukluk, testiküler feminizasyona neden olmaktadır.*

Testosteron, epididimisin, vaza deferenslerin, prostatın, vesikula seminalislerin ve penisin büyümesini ve fonksiyonunu artırır; spermatogenezi uyarır ve sürdürülmesini sağlar; ergenliğe eşlik eden kas ve iskelet büyümesine katkıda bulunur; diğer doğal steroidlerden daha yüksek protein anabolik etkilidir:



Testosteron, yüksek protein anabolik yani azot tutucu etkisi nedeniyle, protein anabolizmasında artış yapmak için kullanılmak istenir; ancak, istenmeyen androjenik etkileri nedeniyle kullanılmaz. Protein anabolizmasında artış yapmak için testosteron yerine

kullanılmak üzere, androjenik etkileri nispeten olmayan sentetik androjenler üretilmiştir. Fluoksimesteron ve 2 α -metil dehidrottestosteron, önemli protein anabolik sentetik androjenlerdir.

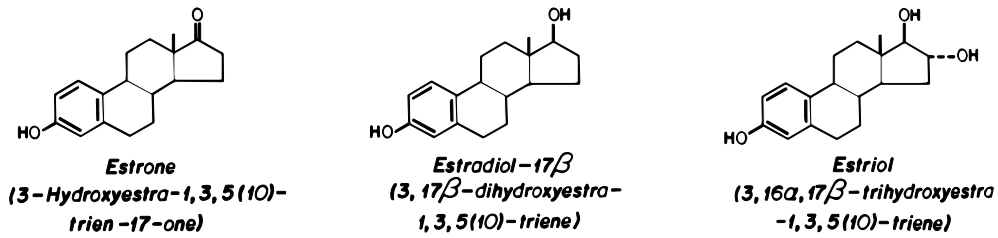
Dişi cinsiyet hormonları

Dişi cinsiyet hormonları, östrojenik hormonlar (östrojenler) ve progestasyonal hormonlar (gestajenler) olmak üzere iki sınıftır.

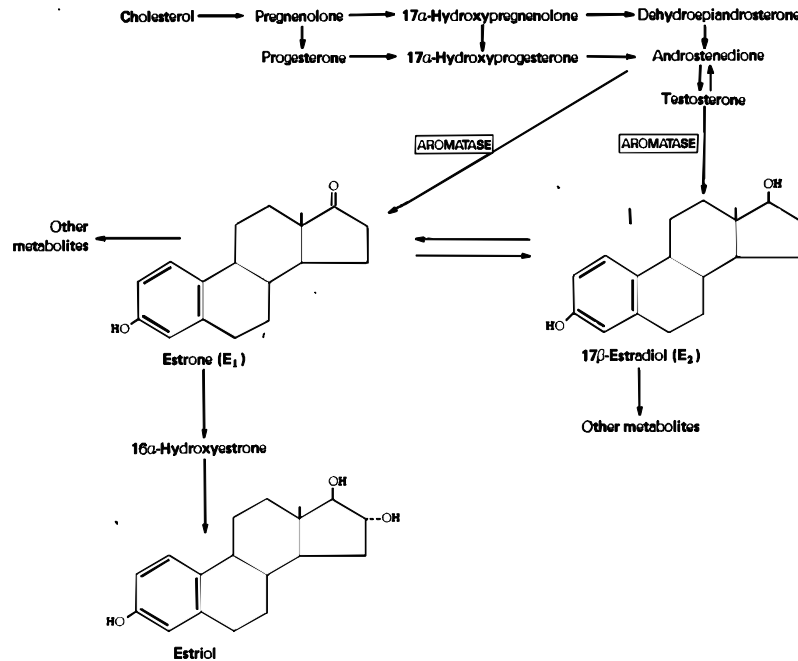
Östrojenler

Östrojenler, 18 karbonlu steroid hormonlardır; androjenlerden, C-10'da metil grubunun bulunmaması ve A halkasının aromatik olmasıyla farklıdır.

Kanda bulunan başlıca östrojenik hormon, östrojenlerin en önemli aktif şekli olan **östradiol (E₂)**'dir ve daha az aktif olan **östron** ile dengededir. Östrondan oluşan **östriol (E₃)**, gebelerin idrarında ve plasentada bulunan başlıca östrojendir:



Östrojenler, overlerde, böbrek üstü bezlerinde, plasentada ve testislerde sentezlenirler; moleküler oksijen ve NADPH'a gereksinim gösteren bir enzim sistemi, östrojen sentezini katalize eder. Östrojen sentezi için prekürsör, androstenedion ve testosterondur:



Östrojenlerin sentezi, FSH tarafından uyarılır. Metirapan, 19-hidroksilasyonu engelleyerek östrojen sentezini inhibe eder.

Birçok sentetik östrojen de elde edilmiştir. Etinil östradiol ve dietilstilbesterol, önemli sentetik östrojenik maddelerdir. Dietilstilbesterol, steroid yapıda olmadığı halde östrojenik bir maddedir. Bazı yem bitkilerinde de östrojenik maddeler bulunur.

Östrojenlerin transportu ve metabolizması

Kanda bulunan ve östrojenlerin en önemli aktif şekli olan östradiol, androjenleri de taşıyan spesifik bir taşıyıcı proteine bağlanarak taşınır.

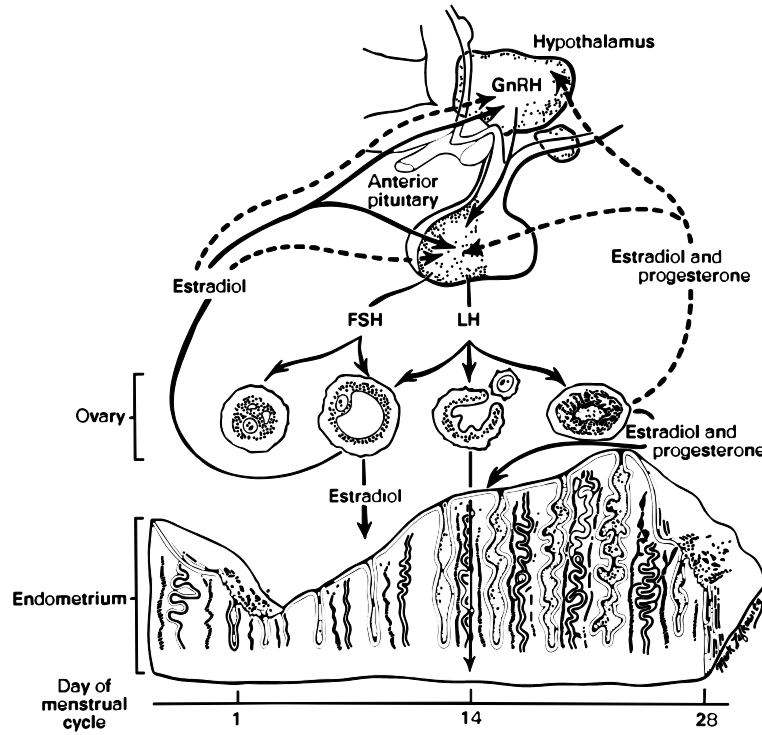
Östrojenler, aktif olmayan 2-hidroksiöstradiole dönüşebilirler; 2-hidroksiöstradiol de katekolaminlerin COMT ile metabolize edilmelerini kompetitif olarak inhibe eder ve gebelikte katekolaminlerin plazma düzeylerinin artışı ile kan basıncı artışına neden olabilir.

Östrojenler, idrarla, sülfat veya glukuronat konjugeleri şeklinde atılırlar. Östriol, gebelerin idrarında bulunan başlıca östrojendir.

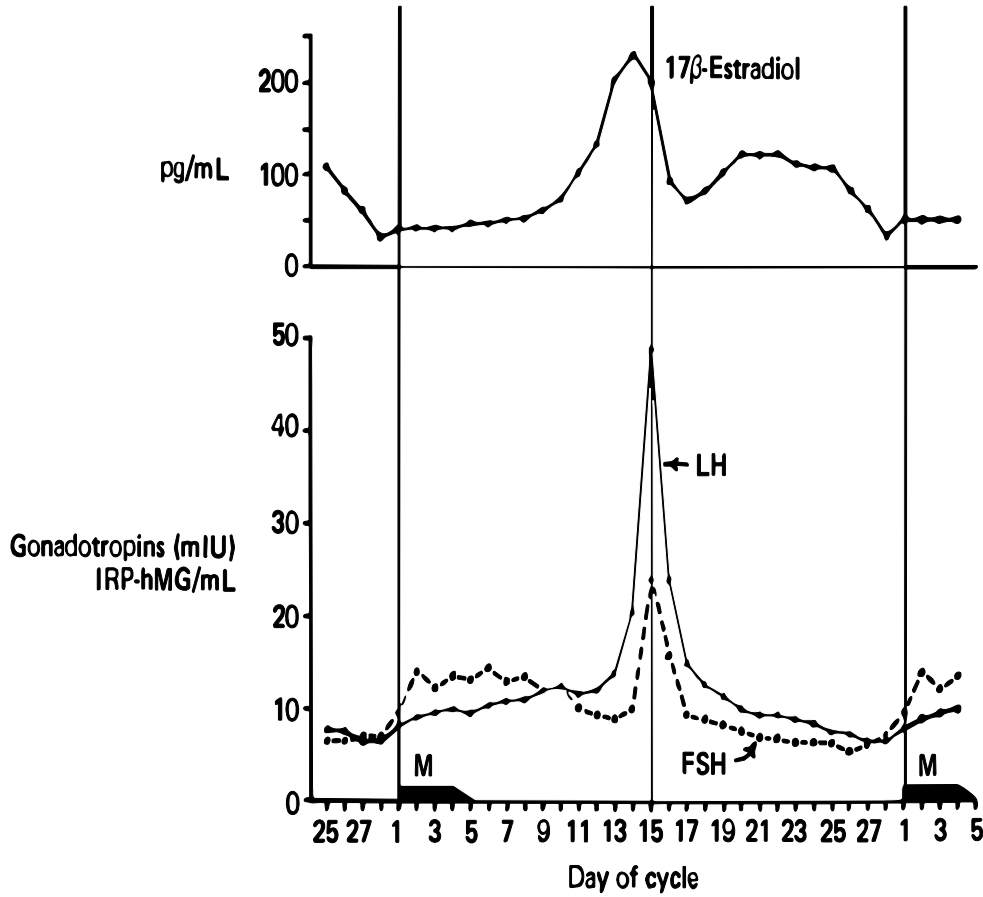
Östrojenlerin etkileri

Östrojenler, diğer steroid hormonlar gibi, nükleer düzeyde gen aktivasyonu suretiyle hormonal etki gösterirler.

Östrojenler, dişilerde menstruasyon kanaması durduktan sonra yavaş yavaş artarak uterus mukozasını progestasyonal hormonların daha sonraki etkisi için hazırlar; endometriumun proliferatif büyümesini ve uterus bezlerinin derinleşmesini, endometrium vaskülaritesinin artışı sağlarlar; fallop tüplerini ve vaginal epiteli değiştirirler. *Bu değişiklikler, menstruasyon kanaması dindikten hemen sonra başlar:*



Östrojenler, menstruasyon siklusunun başlangıcında follikülün gelişmesini başlatmış olan FSH'un üretimini baskılayıp LH'un üretimini uyarırlar. Bu nedenle, ovulasyondan 1-2 gün önce kandaki östrojen düzeyi maksimum değere ulaştığında serum FSH düzeyi hafifçe düşerken LH düzeyi pik yapmaya başlar. Ovülasyon ile birlikte de serum FSH ve LH düzeyi hızla düşerek siklusun sonunda bazal değerlere iner. Östrojen düzeyi de ovulasyondan 1-2 gün önceden itibaren azalmaya başlar ve ovulasyondan sonra daha hızlı azalarak siklus sonunda bazal değere iner:



Östrojenler, dişilerde sekonder seks karakteristiklerinin sürdürülmesinde etkilidirler; iç ve dış genital organların gelişmesi ve olgunlaşmasını östrojenler sağlarlar.

Östrojenler, bazı metabolik etkilere de sahiptirler. Östrojenlerin karaciğer yağlanması önleyici, kolesterol düzeyini düşürücü metabolik etkileri de vardır; LDL'leri azaltıp HDL'leri artırıcıdır; ayrıca osteoblastların Ca^{2+} depo etmesini uyarırlar.

Tedavide kullanılan östrojenlerin etkileri, veriliş yoluyla ilgilidir; oral yolla östriol, subkutan yolla östradiol en etkilidir.

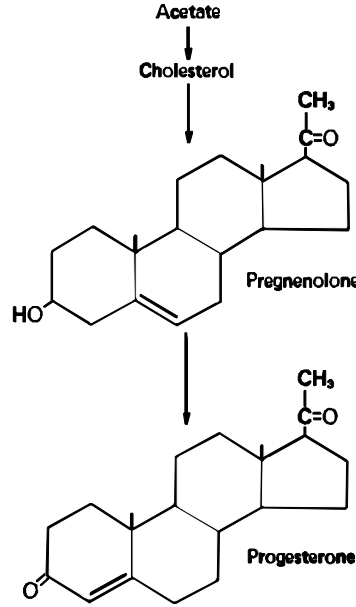
Bazal serum östrojen düzeyi, östrojen üreten over tümörü veya koryoepitelyoma bulunması hallerinde, adrenal korteksin bazı tümör veya hiperplazilerinde yüksektir; over agenezisi, hipopitüitarizm, adrenal korteks hipofonksiyonu, anoreksia nervosa, psikojenik stres, menopoz hallerinde düşüktür.

Progesteron

Progesteron, başlıca progestasyonal hormon (gestajen)'dir. Bir başka progestasyonal hormon, **relaksin**dir. Relaksin, korpus luteum ve plasentadan salgılanır; kobay ve farenin simfizis pubisinde gevşeme oluşturur, ancak östrus halinde etkilidir.

Progesteron, 21 karbonlu bir steroid hormondur ve ayrıca sürrenal korteks steroid hormonlarının sentezinde ara üründür. Progesteron, ovülasyondan sonra çatlamış over follikülünden gelişmiş bir anatomik yapı olan korpus luteumdan ve özellikle gebeliğin son trimestrinde plasentadan salgılanır.

Progesteron, pregnenolondan, birleşik bir dehidrojenaz ve izomeraz reaksiyonu sonucunda sentez edilir:

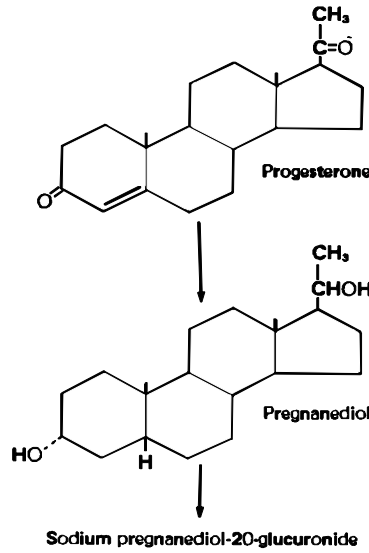


Bir steroid analogu olan siyanotrimetilandrostenolon, progesteron sentezini inhibe eder.

Progesteronun transportu ve metabolizması

Progesteron kanda kortikosteroid bağlayıcı globüline bağlanarak taşınır.

Progesteron ve metabolitlerinin yaklaşık %75'i, safra yoluyla bağırsaklara salgılanır ve feçes içinde atılır. Progesteronun idrarla atılan başlıca metaboliti **pregnenediol**dür:



Pregnenediol, menstrüel siklusun son yarısında (overler için luteal faz, endometrium için sekresyon fazı), idrarda glukuronid konjugeleri halinde bulunur. *İdrarda pregnenediol bulunması, overlerin folliküler fazda değil, luteal fazda olduğunu gösterir.*

Progesteronun etkileri

Progesteron, hedef hücrelerde sitozolik spesifik bir bağlayıcı proteine bağlanır; oluşan hormon-reseptör kompleksi nükleusa taşınır ve kromatinle etkileşerek RNA sentezini etkiler ve böylece hormonal etki gösterir.

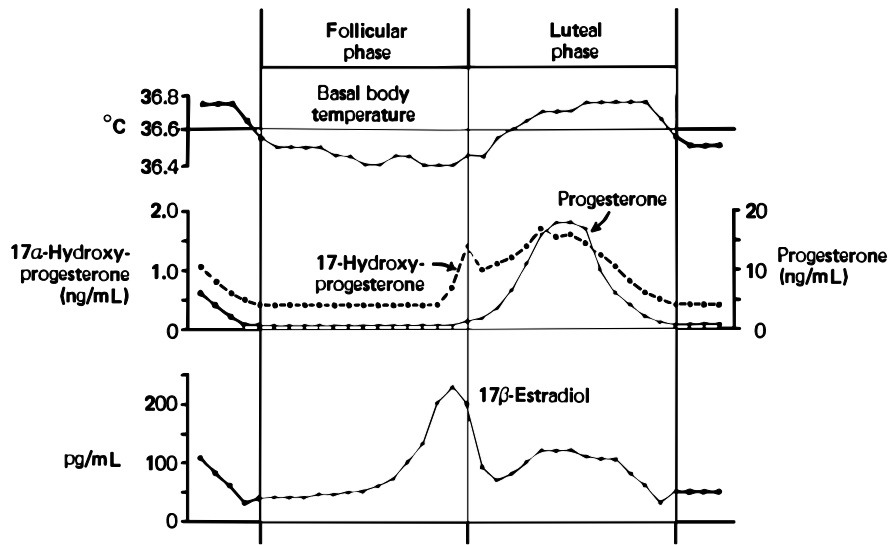
Progesteron, esas olarak endometriumda yaygın gelişme meydana getirir; uterusu embriyoyu kabul etmeye ve onu beslemeye hazırlar.

Progesteron, ovülasyonu ve başlangıçta korpus luteum oluşmasını stimüle etmiş olan LH üretimini ortadan kaldırır.

Progesteron, serviks mukozası, vagina epiteli ve fallop tüpleri dahil çeşitli dokularda östrojenlerin etkilerine zıt etki gösterir.

Progesteron, meme bezlerini uyarır.

Gebelik oluşmazsa, siklusun 26.günü, folliküler ve progestasyonal hormonlar birden bire azalır; 28. gün uterus duvarının soyulması ve menstruasyon kanamasıyla birlikte yeni siklus başlar:



Gebelik oluştuğunda korpus luteum korunur, menstruasyon kanaması ve ovulasyon ertelenir, gebelik süresince meme bezlerinin gelişimi sağlanır; miada yakın da progesteron konsantrasyonu azalır:

Östrojenlerin ve progesteronun devamlı olarak alınması, olasılıkla hipotalamik merkez üzerine, hipofizin gonadotrop hormonları oluşturmaya ve salıvermesini engelleyici etki gösterir. Bu etki de gebelikten hormonal korunmanın esasını oluşturur. Östrojenlerin ve progesteronun alınmasıyla, uterus mukozasında proliferasyon ve sekresyon fazları birlikte seyrederek; ovulasyon engellenir ve böylece gebelikten korunulmuş olur.

Doku hormonları

Serotonin (5-hidroksitriptamin)

Serotonin, triptofan amino asidi türevidir. Serotonin, hipotalamusta, dalakta, akciğerlerde, bağırsak kanalının argentaffin hücrelerinde oldukça yüksek konsantrasyonda bulunmuştur. Serotonin, trombositlerde ve mast hücrelerinde depo edilmiş olarak bulunur.

Serotonin, damarların, solunum ve sindirim kanallarının düz kasları üzerine etkilidir; doza bağlı olarak vazokonstriktör ve vazodilatör etki gösterir; bronş kaslarının tonusunun ve bağırsak peristaltizminin regülasyonunu sağlar.

Serotonin, uyku-uyanıklık ritminin regülasyonuna ve duyuşsal algılara katılır.

Serotoninin fazlası serebral aktiviteyi artırır; eksikliği depresif etki gösterir.

Serotoninin **MAO** ve **aldehit oksidaz** etkisiyle yıkılması sonucu oluşan ve idrarla atılan son ürün, **5-hidroksi indol asetik asit (5-HİAA)**'tir. 5-HİAA'nın 24 saatlik idrarda fazla miktarda saptanması, bağırsak kanalının argentaffin hücrelerinin kötü huylu tümörlerinin tanısı için yararlıdır.

Histamin

Histamin, histidin amino asidinin türevidir. Histamin, bütün hayvansal dokularda bulunur; akciğerlerde, deride ve gastrointestinal kanalda yüksek konsantrasyondadır; mast hücrelerinde heparine bağlanmış olarak depo edilir. *Hücrelerde depo edilmiş olan histamin, doku yaralanması, allerjik şok gibi durumlarda çeşitli mekanizmalarla serbest hale geçirilir.* Histamin, sokucu böceklerin tükrük bezlerinde, arı zehirinde, ısırgan otunda da bulunur.

Histamin, solunum sisteminin, bağırsak kanalının ve uterus düz kaslarının kontraksiyon yapmalarına, astma bronşiale krizleri gibi durumların ortaya çıkmasına neden olur.

Histamin, damarların düz kasları üzerine gevşetici etki ile kan basıncını düşürür; kapiller alanda damarların permeabilitesini artırır.

Histamin, lokal uygulamada deride kızarıklık ve ödem oluşturur.

Antihistaminik ilaçlar, histamini doku reseptörlerinden ayırmak suretiyle allerjik belirtileri ortadan kaldırırlar.

Histamin, **diaminoksidaz** ve **aldehit oksidaz** etkisiyle yıkılır ve son ürün olarak **imidazol-5-asetik asit** oluşur.

Eritropoietin

Eritropoietin, glikoprotein yapısında bir maddedir.

Eritropoietin, oksijen eksikliğinde, olasılıkla glomerüllere komşu böbrek hücrelerinde renal eritropoietik faktör (eritrogenin) tarafından kan plazmasının α -globülin fraksiyonundan serbestleştirilir.

Eritropoietin, kırmızı kan hücrelerinin oluşmasını ve olgunlaşmasını hızlandırır.

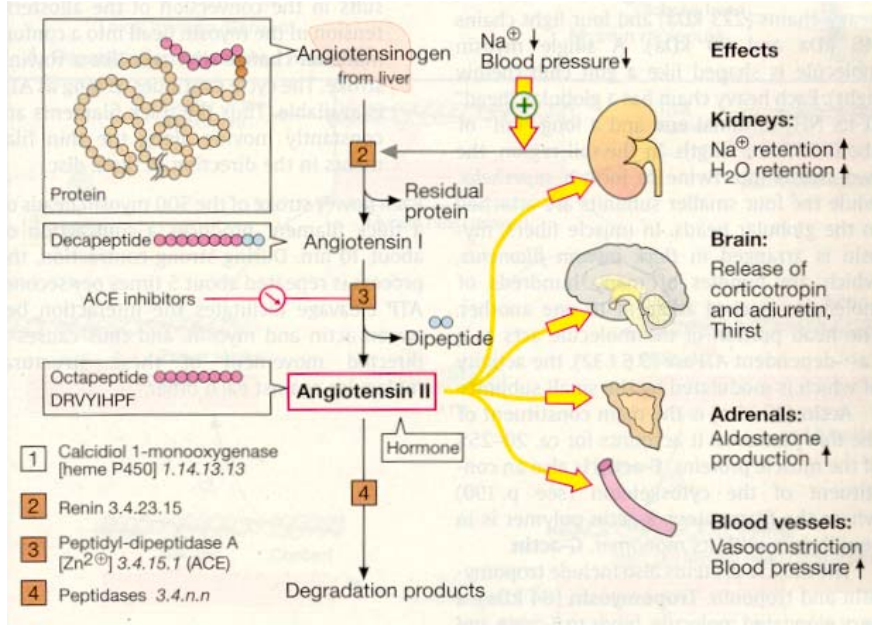
Plazma kininleri

Plazma kininleri, kallikreinin enzimatik etkisiyle kan plazmasını α_2 -globülin fraksiyonundan serbestleştirilen küçük molekülü maddelerdir.

Bradikinin, kallidin (lizil-bradikinin) gibi plazma kininleri, bronş, bağırsak ve uterus kasları üzerine kontraksiyon yapıcı etkiye sahiptirler; damar permeabilitesini artırır, kan basıncını düşürürler.

Renin-anjiyotensin sistemi

Renin, böbreklerde glomerüllere komşu hücrelerde oluşturulan ve fizyolojik olarak düşük konsantrasyonda kan plazmasına salıverilen bir proteolitik enzimdir. Renin, kan plazmasındaki α_2 -globülin fraksiyonu proteinlerinden anjiyotensinojenden **anjiyotensin I**'i serbest hale geçirir. Anjiyotensin I, plazmada bulunan **konverting enzim** etkisiyle **anjiyotensin II**'ye dönüştürülür:

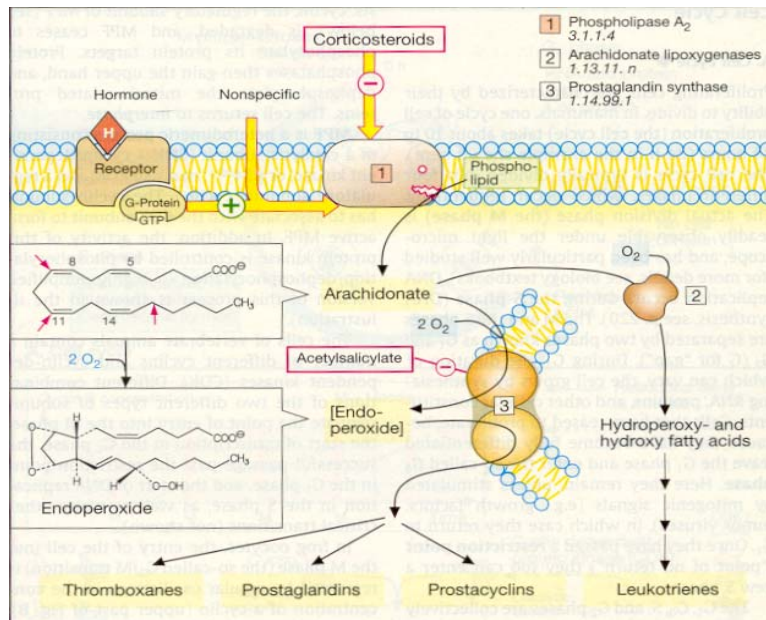


Anjiotensin II, sürrenal korteksin zona glomerulozasına direkt olarak etki ederek aldosteron sekresyonunu uyarır.

Anjiotensin II, vazopressör olarak adrenalinden 10 misli daha etkilidir. Anjiotensin II, böbrek tubuluslarından sodyum geri emilimini normal kan basıncında teşvik eder, yüksek kan basıncında engeller.

Eikozanoidler

Eikozanoidler, prostaglandinler, tromboksanlar, prostasiklinler gibi araşidonik asit türevi bileşiklerdir. Eikozanoidler, farklı hücre tiplerinde farklı sentetik yollarla üretilirler:



Eikozanoidler, farklı hedef hücrelerde farklı biyolojik etkilere sahiptirler. Eikozanoidler, düz kas kontraksiyonunu, steroid hormonların biyosentezini, gastrik sıvı sekresyonunu, hormona duyarlı lipazı, trombosit agregasyonunu, ağrı yanıtını, inflamatuvar reaksiyonu uyarırlar.

Gastrointestinal polipeptitler

Gastrointestinal polipeptitler, gastrointestinal kanalda sindirim olaylarının düzenli yürümesi için gerekli enzimlerin salgılanmasının düzenlenmesinde rolleri olan bir seri bileşiktir.

Gastrointestinal kanalda sindirim olaylarının düzenli yürümesi için gerekli enzimlerin salgılanması, kısmen bizzat besin maddelerinin lokal uyarıcı etkileriyle, kısmen bağırsak kanalının otonom sinir sistemiyle, kısmen de gastrointestinal sistemde oluşturulan bir seri polipeptit hormon ile düzenlenir.

Gastrointestinal polipeptitler, kanla taşınarak uzaktaki hedef hücreye etkili olabilirler (**endokrin etki**); yakındaki hedef hücreye etkili olabilirler (**parakrin etki**); nöronla taşınarak hedef hücreye etkili olabilirler (**nörokrin etki**); üretildikleri hücrede etkili olabilirler (**otokrin etki**).

Hormon olarak kabul edilen gastrointestinal polipeptitler, gastrin, sekretin, kolesistokinin- pankreozimin (CCK-PZ), gastrik inhibitör polipeptit (GIP)'tir.

Aday hormon olarak kabul edilen gastrointestinal polipeptitler, vazoaaktif intestinal polipeptit (VIP), enteroglukagon, bombesin, motilin, nörotensin, substans P, enkefalinler gibi birçok maddedir.

Gastrin

Gastrin, midenin antrumunda ve duodenumun proksimalinde G hücrelerinde oluşturulan polipeptittir. İçerdiği amino asit sayısına göre G-13, G-17, G-34 gastrin tipleri vardır. G-17 gastrin, yemekten sonra ölçülen gastrinin büyük bölümünü; G-34 gastrin, açlıkta ölçülen gastrinin büyük bölümünü oluşturur.

Gastrin saliverilişi, midedeki HCl miktarı etkisiyle, saliverildiği hücreler düzeyinde düzenlenir. Gastrin saliverilişi, intragastrik pH artışı, besinlerdeki protein, kalsiyum, kafein ve alkol etkisi, kan kalsiyumunun %11-18 mg'a yükselmesi ve vagal stimülasyonla artar.

Gastrin, C-terminalindeki dört amino asitlik kısmı ile etkilidir. Gastrinin başlıca etkisi, mideden asit ve pepsin sekresyonunu, intrinsik faktör sekresyonunu, mide-bağırsak motilitesini, gastrik mukoza büyümesini uyarmaktır. Ayrıca yapısal benzerlik nedeniyle kolesistokinin- pankreoziminin (CCK-PZ) etkilerini taklit edebilir.

Gastrinin çeşitli görevleri arasında en önemlisi, midenin kenar ve esas hücrelerinin güçlü bir uyarıcısı olarak bol miktarda asit ve pepsin salgılatmaktır. Plazma gastrin düzeyi, Zollinger-Ellison sendromu ve gastrinomada yüksektir; bu durumlarda ülser oluşumu saptanır.

Sekretin

Sekretin, duodenal ve jejunal mukozadaki S hücrelerinde sentez edilen ve saliverilen, 27 amino asit kalıntısından oluşmuş bir polipeptittir. Sekretin molekülünün N-ucu histidin, C-ucu valindir.

Duodenuma gelen asit-gıda karışımı sekretin saliverilişini başlatır.

Sekretinin temel etkileri, duodenumdaki asidi azaltmaya yöneliktir. Sekretin, pankreastan, safra kesesinden ve Brünner bezlerinden su ve bikarbonat sekresyonunu uyarır; mideden asit sekresyonunu ve midenin boşalmasını inhibe eder. Sekretin, kolesistokinin-pankreozimin (CCK-PZ) saliverilişini de artırarak pankreastan enzim sekresyonunu stimüle eder.

Açlıkta plazmada sekretin normalde hiç bulunmaz veya çok az bulunur. Duodenumdaki sıvının asitleşmesinden sonra 3 dakika içinde ani bir yükseliş gösterir ve 1 saatte normal değere düşer.

Kolesistokinin-pankreoizimin (CCK-PZ)

Kolesistokinin-pankreoizimin (CCK-PZ), duodenumdaki I hücrelerinden salıverilen bir polipeptittir. Dokularda CCK-PZ'in 39, 33, 12, 8 amino asitlik tipleri bulunmuştur. Çalışmaların çoğu, 33 amino asitlik CCK-PZ ile yapılmıştır.

CCK-PZ salıverilişi, uzun zincirli yağ asitleri, peptit, pepton ve amino asitler, kalsiyum ve mide asidi ile artar; somatostadin ile azalır.

CCK-PZ, aktivitesini, C-ucundaki 8 amino asitlik kısmı ile gösterir. CCK-PZ'in önemli fizyolojik etkileri, safra kesesi mukozasından bikarbonat sekresyonunu stimüle etmek, pankreatik bikarbonat sekresyonunun sekretin tarafından stimülasyonunu güçlendirmek, pankreatik enzim sekresyonunu stimüle etmek, oddi sfinkterinde relaksasyon ile birlikte safra kesesi kontraksiyonunu stimüle etmek, midenin boşalmasını inhibe etmektir.

CCK-PZ, beynin çeşitli kısımlarından da izole edilmiştir; önemli bir nörotransmitter olarak da görev görmektedir.

Gastrik inhibitör polipeptit (GIP)

Gastrik inhibitör polipeptit (GIP), ince bağırsaktaki K hücrelerinde sentezlenen ve salıverilen, 43 amino asit içeren bir polipeptittir.

GIP'in sentez ve salıverilişi, bağırsağa gelen glukozun K hücrelerini uyarması sonucu olur.

GIP, gastrik motiliteyi, midenin boşalmasını, mideden asit, pepsin ve gastrin sekresyonunu inhibe eder; ince bağırsaklardan sıvı ve elektrolit sekresyonu, hiperglisemide insülin salıverilişini stimüle eder.